N° d'enregistrement
au CNRS AO 12731

THESE

de

DOCTEUR-INGENIEUR

présentée à l'Université Pierre et Marie CURIE

- Paris 6 -

par

Bernard BADET

pour obtenir le titre de DOCTEUR-INGENIEUR

SUJET de la THESE : Utilisation de sulfones fonctionnelles en synthèse organique

soutenue le 22 Juin 1976 devant le jury composé de :

M.	*M. JULIA*	*Président*
Mlle	*J. FICINI*	*Examinateurs*
M.	*J. VILLIERAS*	

N° d'enregistrement
au CNRS AO 12731

THESE

de

DOCTEUR-INGENIEUR

présentée à l'Université Pierre et Marie CURIE

- Paris 6 -

par

Bernard BADET

pour obtenir le titre de DOCTEUR-INGENIEUR

SUJET de la THESE : Utilisation de sulfones fonctionnelles en synthèse organique

soutenue le 22 Juin 1976 devant le jury composé de :

M.	*M. JULIA*	*Président*
Mlle	*J. FICINI*	*Examinateurs*
M.	*J. VILLIERAS*	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Si la chair s'est produite à cause de l'esprit , c'est une merveille ; mais si l'esprit s'est produit à cause du corps , c'est une merveille de merveille .

I . K .

CETTE THESE A ETE REALISEE SOUS LA DIRECTION DE MONSIEUR LE PROFESSEUR MARC JULIA A L'ECOLE NORMALE SUPERIEURE . JE TIENS A REMERCIER TOUTES LES PERSONNES QUI ONT PARTICIPE A L'ELABORATION DE CE TRAVAIL .

SOMMAIRE

INTRODUCTION

CHAPITRE I - SYNTHESE DE COMPOSES CARBONYLES SATURES ET α-ETHYLENIQUES

* Partie théorique 1
* Résultats 11
  - Tableau récapitulatif des réactions du phénylsulfonyl-3propionaldéhyde diéthylacétal 13
  - Tableau récapitulatif des réactions du phénylsulfonyl-4butanone-2 éthylèneacétal 14
  - Tableau récapitulatif des réactions des acétals du phénylsulfonyl-3 butyraldéhyde 15
  - Tableau récapitulatif des alkylations de sulfones par le bromo-2 acétaldéhyde éthylèneacétal 22
  - Schéma général de synthèse (page dépliante) 22
  - Etude de la cyclisation acido-catalysée du phénylsulfonyl-3citronellal 23
    et tableau correspondant (page dépliante) 25
* Partie expérimentale
  - Tableau de formules (dérivés du phénylsulfonyl-3propionaldéhyde diéthylacétal 40
  - Tableau de formules (dérivés du phénylsulfonyl-4butanone-2 éthylèneacétal) 46
  - Tableau de formules (dérivés des acétals du phénylsulfonyl-3butyraldéhyde) 55
* Bibliographie 63

CHAPITRE II - SYNTHESE D'ACIDES ET D'ESTERS α-ETHYLENIQUES

* Partie théorique et résultats 64
  - Tableau récapitulatif des résultats 68
* Partie expérimentale 72
  - Tableau de formules 82
* Bibliographie 83

CHAPITRE III - SYNTHESE DE L'EXALTOLIDE

* Partie théorique et résultats 84
* Partie expérimentale 93
  - Tableau de formules 104
* Bibliographie 105

CHAPITRE IV - ETUDE DES VOIES D'ACCES A L'ALDEHYDE DE LA VITAMINE A

* Partie théorique et résultats 106
  - Tableau de formules (page dépliante) 123
* Partie expérimentale 124
  - Tableau général de formules 153
* Bibliographie 154

CONCLUSION

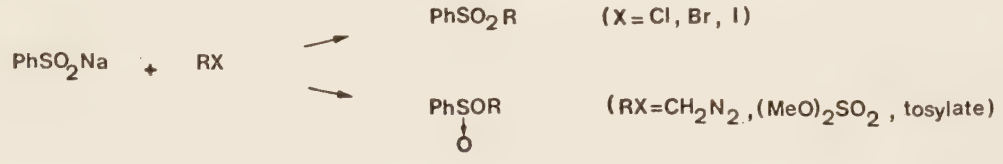
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548124_0005

INTRODUCTION

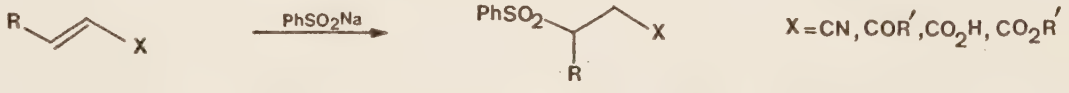
Depuis les travaux de L.FIELD(1)l'intérêt porté aux composés sulfonylés n'a fait que croître. Leur facilité d'accès,les possibilités extrêmement variées qu'ils offrent et leur élimination aisée en fin de réactions en font un outil synthétique très précieux.

La substitution d'un halogénure par le benzènesulfinate de sodium conduit généralement à la sulfone résultant de la S-alkylation(2).L'obtention de l'ester sulfinique correspondant est toutefois observée lorsque l'agent alkylant est"dur"(3):



La formation de l'ester sulfinique n'est pas irréversible(3,4):en milieu basique l'hydrolyse de l'ester sulfinique déplace la réaction vers la formation de la sulfone.

Outre la classique réaction d'ASSCHER(5)(addition de benzènesulfochlorure sur une double liaison en présence de sels cuivreux),l'addition du benzènesulfinate de sodium sur un accepteur de Michael s'avère très intéressante dans l'accès aux sulfones fonctionnalisées(6):

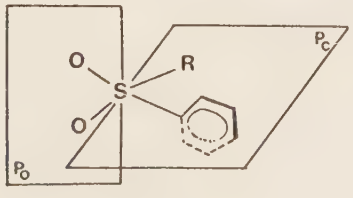


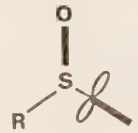
Lorsque l'utilisation du sulfinate n'est pas possible(encombrement ou faible réactivité de l'halogénure) on lui substitue le phénylthiolate de sodium qui permet d'accéder au sulfure correspondant.Ce dernier peut être oxydé dans des conditions compatibles avec les autres groupements présents dans la molécule (acides(7a),basiques(7b)ou neutres(7c)).

Le pK_a relativement bas des sulfones(de l'ordre de 30 pour les sulfones saturées)rend la métallation facile par des bases fortes(8)(hydrures,amidures ou alkyllithium).De nombreux travaux semblent prouver que les carbanions ainsi générés sont hybridés sp^3(9):la charge négative se trouve donc localisée sur l'atome de carbone ce qui expliquerait le fait qu'ils ne fournissent que de la C-alkylation.

Lorsque les hydrogènes en α du groupement sulfonyle sont activés par un groupement électroattracteur,les sulfones peuvent être alkylées commodément par transfert de phase(10).

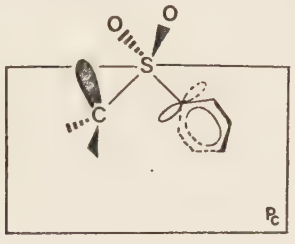
GERVAIS(11) attribue aux phénylalkylsulfones la géométrie suivante



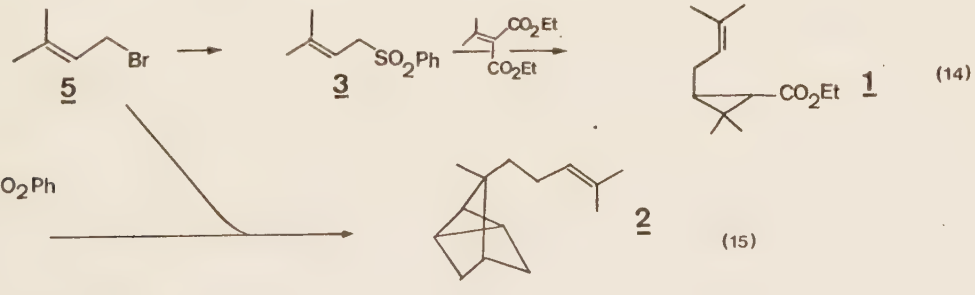


Projection dans le plan P_c

l'orbitale représentée dans la projection étant portée par le carbone aromatique C_1.
La disposition des liaisons du soufre étant admise comme sensiblement tétraédrique ,on voit que le noyau phényle est perpendiculaire à ce plan(l'orbitale du carbone C_1 est donc dans le plan P_c).
En comparant avec la conformation adoptée par les substituants des sulfonamides,nous pouvons supposer que les carbanions de sulfones possèdent la structure dans laquelle les substituants adoptent une conformation en pales d'hélice(le noyau phényle est oblique par rapport au plan P_c)



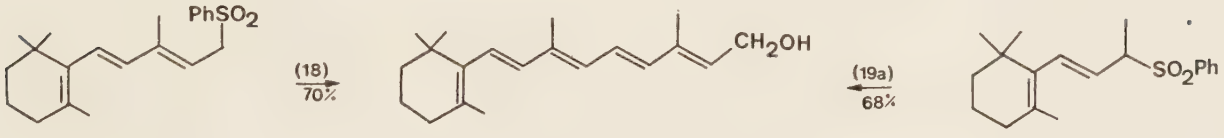
Tout se passe comme si la molécule tendait vers une conformation plane pour réaliser une stabilisation par conjugaison du noyau phényle avec le doublet porté par le carbone.Cette conjugaison a été observée au laboratoire(12)dans l'évolution des colorations des anions pouvant évoluer du jaune clair au rouge très foncé selon la substitution du noyau aromatique.
La réduction des sulfones,qui permet d'accéder au composé saturé correspondant,peut être effectuée par les métaux alcalins dans les amines liquides(13a)ou par voie électrochimique(13b);mais la méthode la plus simple consiste à utiliser l'amalgame de sodium dans un alcool(13c).Lorsque le substrat est particulièrement fragile(sensible au milieu basique par exemple)le nickel de Raney constitue une méthode douce d'hydrogénolyse.
L'élimination basique du groupement phénylsulfonyle permet d'accéder au composé insaturé.
Les avantages notables du groupement sulfonyle expliquent son utilisation croissante en synthèse organique et plus particulièrement dans l'accès aux produits naturels.
L'acide chrysanthémique 1 et l'α-santalène 2 ont été obtenus respectivement par addition-1,4 du magnésien de la sulfone 3 sur l'isopropylidène malonate d'éthyle et par condensation de l'anion de la sulfone 4 sur l'halogénure 5 opération équivalant à un couplage de Würtz dissymétrique:



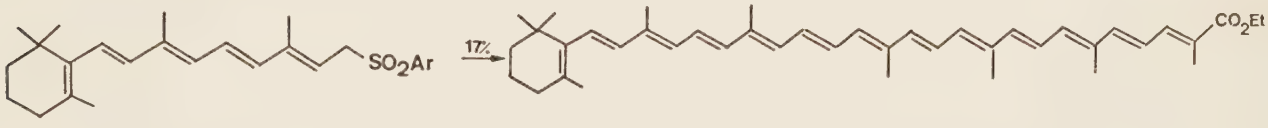
Le couplage tête-queue d'éléments isoprèniques préfabriqués permet l'accès à des hydrocarbures élaborés comme le squalène(16)

et même fonctionnels comme la déoxytrisporone 6 (17)

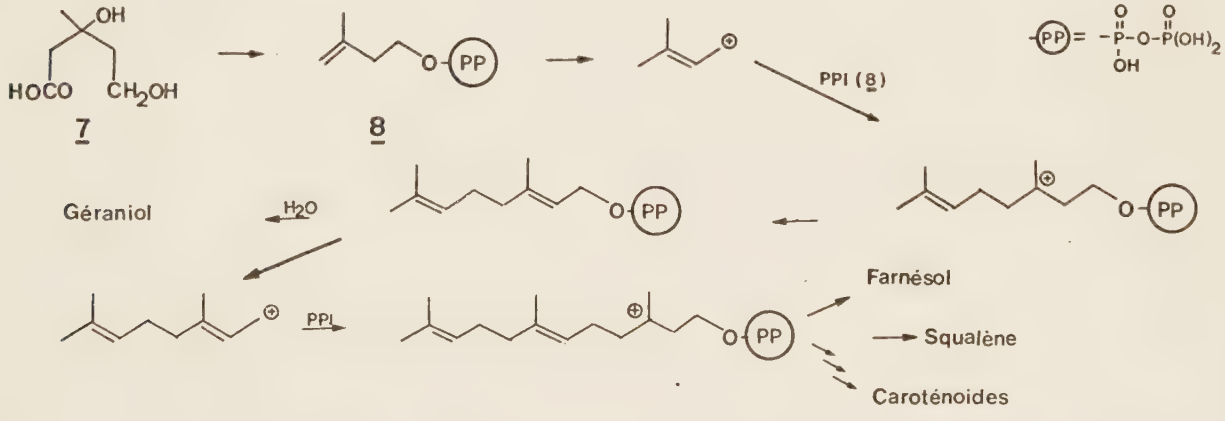
L'accès à la vitamine A réalise le même type d'enchaînement par deux voies différentes:



Enfin la synthèse d'un caroténoide en C_{40}(l'ester de la torularhodine)utilise les deux types de couplage tête-queue et queue-queue(19b):



Le couplage de dienes-1,5 par utilisation de la sulfone 3(ou de ses homologues supérieurs)réalise en fait l'équivalent in vitro de la biosynthèse des terpènes;le couplage du pyrophosphate d'isopentèn-3yle 8(PPI)(obtenu par phosphorylation décarboxylante de l'acide mévalonique 7)sur lui-même permet en effet, selon le traitement chimique subi,d'obtenir terpènes et caroténoides fonctionnels ou non:



Nous nous proposons,dans ce travail,d'étudier la compatibilité des carbanions de sulfones avec d'autres groupements fonctionnels de la même molécule.Il a déjà été montré au laboratoire(20)que la présence d'un groupement hydroxyle n'influençait pas l'anionisation en α du groupement sulfonyle .
Nous avons utilisé la fonction carbonyle(sous forme d'acétal)en β de la sufone et étudié,d'une façon analogue,la compatibilité des fonctions acide et ester. Le présent travail décrit:

I Synthèse de composés carbonylés saturés et α-éthyléniques

II Synthèse d'acides et d'esters α-éthyléniques

III Synthèse de l'exaltolide

IV Etudes des voies d'accès à l'aldéhyde de la vitamine A

BIBLIOGRAPHIE

1) a- L. FIELD J. amer. chem. Soc. (1952) , 74 , 3919

b- L. FIELD et E. T. BOYD J. org. Chem. (1961) , 26 , 1782 et mémoires intermédiaires

2) K. SCHANK Ann. Chem. (1962) , 75 , 702

3) J. S. MEEK et J. S. FOWLER J. org. Chem. (1968) , 33 , 3422

4) G. BUECHI et R. M. FREIDINGER J. amer. chem. Soc. (1974) , 96 , 3332

5) M. ASSCHER et O. VOFSI J. chem. Soc. (1964) , 4962

6) a- E. SCHJANBERG Ber. (1943) , 76B , 287 et références citées

b- G. KRESZE , W. SCHRAMM et G. CLEVE Ber. (1961) , 94 , 2060

7) a- A. POMMERANTZ et R. CONNOR J. amer. chem. Soc. (1939) , 61 , 3386

b- H. BOHME et U. SITORUS Chem. -Ztg. (1972) , 96 , 37

c- H. J. PARROT et D. J. DAVIES J. chem. Soc. (C) (1973) , 2205

8) W. S. MATTHEWS , J. E. BARES , J. E. BARTMESS , F. G. BORDWELL , F. J. CORNFORTH , G. E. DRUCKER , Z. MARGOLIN , R. J. Mc CALLUM , G. J. Mc COLLUM et N. R. VANIER J. amer. chem. Soc. (1975) , 97 , 7006 et mémoires précédents

9) a- G. BORDWELL , R. H. IMES et E. C. STEINER J. amer. chem. Soc. (1967) , 89 , 3905

b- H. HOGEVEEN , F. MONTANARI et F. TADDEI J. chem. Soc. (1964) , 965 et 4101

10) a- M. MAKOSZA , A. JONCZYK et K. BANKO J. org. Chem. (1975) , 40 , 267

b- A. UMANI-RONCHI , G. CARDILLO et D. SAVOIA Synthesis (1975) , 453

c- D. LANDINI et F. ROLLA Synthesis (1974) , 565

11) H. P. GERVAIS J. Chim. phys. (1970) , 67 , 1402

12) J. M. PARIS Thèse , Paris (1974)

13) a- W. E. TRUCE , D. P. TATE et D. N. BURDGE J. amer. chem. Soc. (1969) , 82 , 2872

b- J. SIMONET et G. JEMINET C. R. Acad. Sci. (1971) , 272 (C) , 661

c- R. E. DABBY , J. KENYON et R. F. MASON J. chem. Soc. (1952) , 4881

14) M. JULIA et A. GUY-ROUAULT Bull. Soc. chim. (1967) , 1411

15) M. JULIA et P. WARD Bull. Soc. chim. (1973) , 3065

16) P. A. GRIECO et Y. MASAKI J. org. Chem. (1974) , 39 , 2135

17) S. TORII et K. UNEYAMA Tet. Lett. (1976) , 443

18) a- M. JULIA et D. ARNOULD Bull. Soc. chim. (1973) , 743

b- P. CHABARDES et M. JULIA B. F. 2.171 497 (1973)

19) a- A. FISCHLI , H. MAYER , W. SIMON et H. J. STOLLER Helv. chim. Acta (1976) , 59 , 397

b- A. FISCHLI et H. MAYER Helv. chim. Acta (1975) , 58 , 1492

20) M. JULIA et D. UGUEN Bull. Soc. chim. (1976) , 513

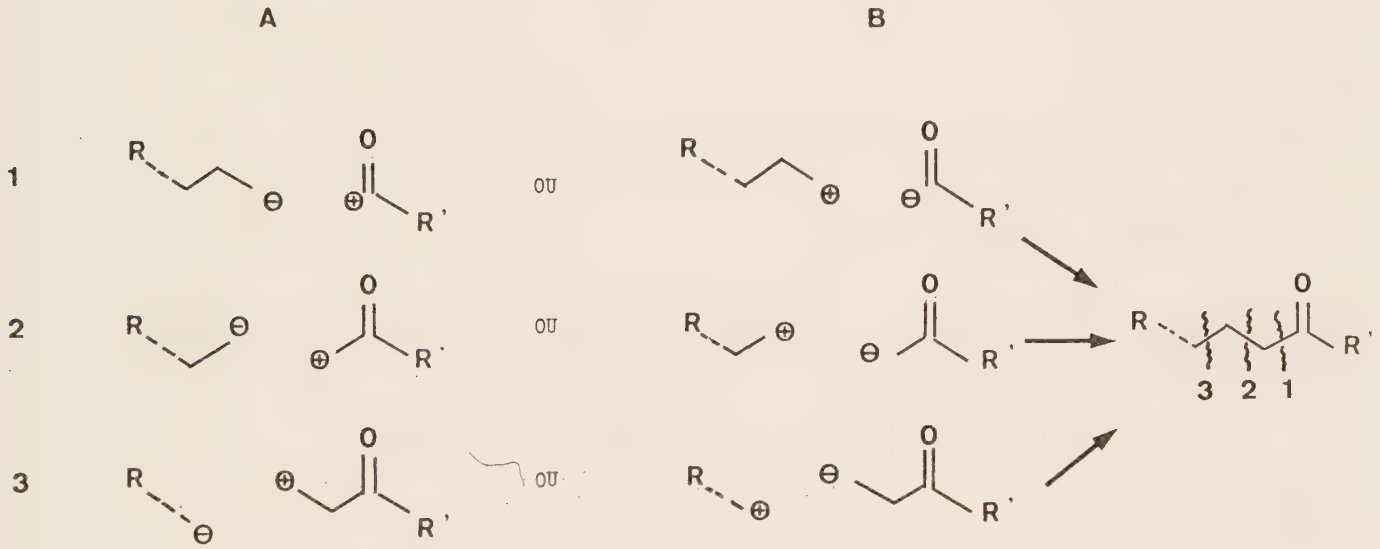
CHAPITRE I

PARTIE THEORIQUE

I . CARBONYLES SATURES :

Le rôle primordial des composés carbonylés en synthèse organique justifie la variété des méthodes visant à leur édification .

W. Clark STILL (1) les classifie selon la position où va se former la liaison carbone carbone (1,2, 3...n) et par la polarité des fragments enchainés (A ou B) .



Alors que les cinq premiers types de réactions sont bien connus :

1 A - Carbanion + halogénure d'acyle .

1 B - Alkylation de dithiane , d'un éther de cyanhydrine .

2 A - Ouverture d'un époxyde par un carbanion suivie d'oxydation .

2 B - Alkylation d'énolate .

3 A - Carbanion + énone .

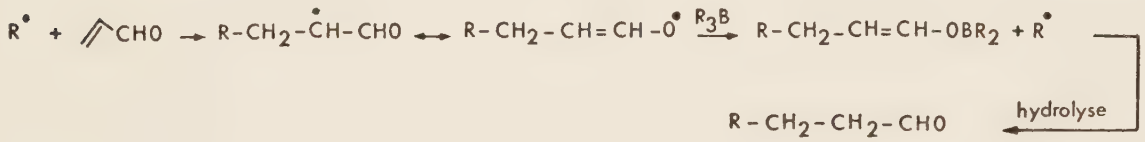
la réaction 3 B n'a fait jusqu'à présent l'objet que de travaux particuliers . Différents groupes fonctionels auxiliaires ont été utilisés pour réaliser globalement ce type d'enchaînement .

H. C. BROWN a montré , en effet , que les organoboranes s'additionnent sur les bases de Mannich des cy-

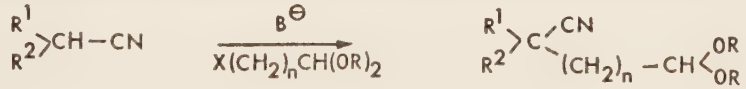
-clanones pour conduire aux cétones β-alkylées(2a):

D'une façon analogue,l'addition sur des aldéhydes et des cétones éthyléniques conduit avec de bons rendements aux dérivés carbonylés β-alkylés . Dans un premier temps les auteurs envisageaient,comme pour un magnésien,une addition 1,4 de l'organoborane avec formation intermédiaire d'un borinate d'énol,facilement hydrolysé en aldéhyde ou cétone::

La comparaison avec l'addition 1,4 d'alkylcuivre(3)a montré cependant le caractère radicalaire de la réaction(2b):



La réaction classique de Michael (type 3A) peut revêtir dans certains cas un aspect particulier;ainsi la synthèse du norphytène utilise l'alkylation de nitriles par des ω-haloacétals(4) . L'hydrogénolyse du

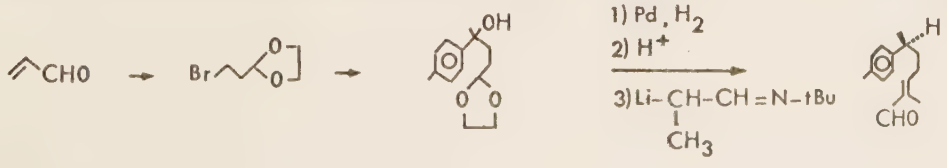


nitrile est facilement accomplie par le potassium dans l'hexaméthylphosphoramide en présence de t-butanol.

Les auteurs ont appliqué cette méthode à la synthèse d'un composé naturel:le norphytène (tétraméthyl-2,6, 10,14 pentadécène-1

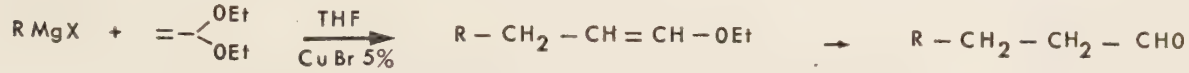
L'enchainement"opposé" équivaut à l'introduction d'un β-oxoanion:

G.BUCHI et H.WUEST(5) ont utilisé ce synthon sous la forme du magnésien de l'acétal du bromo-3 propionaldéhyde,intermédiaire clé dans leur synthèse du nuciféral:



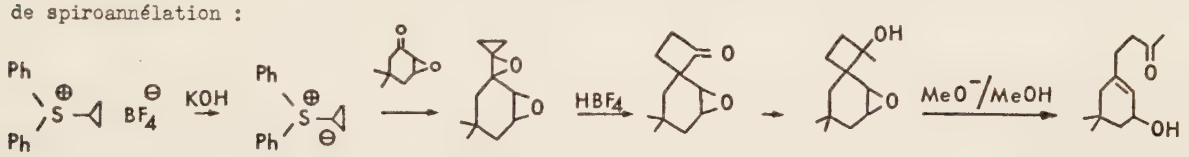
La stabilité du magnésien peut être accrue en substituant un dioxane - 1,3 au dioxolane - 1,3 utilisé par les auteurs (6) .

L'addition de dérivés magnésiés à des acétals α - éthyléniques conduit en présence d'une quantité catalytique de sels cuivreux, à l'éther d'énol résultant de la substitution avec tranposition allylique totale (7) .

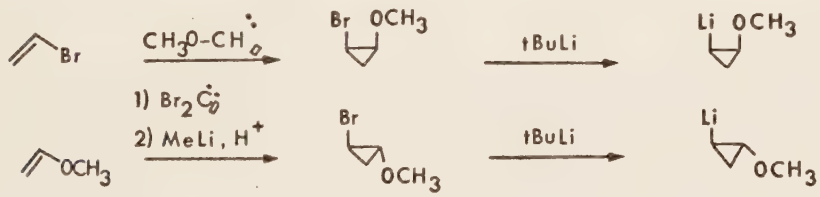


Les éthers d'énols sont aisément hydrolysés en aldéhydes . Cette méthode est d'ailleurs générale puisqu'elle s'applique même à des acétals substitués en α ou β ; dans ce dernier cas l'introduction de triéthylphosphite (2 équivalents) est nécessaire pour que la réaction ait lieu . L'addition d'organocuprates au méthoxyallène se fait dans des conditions très semblables (8).

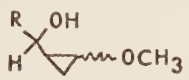
Parmi les premiers travaux visant à l'introduction de l'unité synthétique $^{\ominus}C - C - C = O$, ceux de B. M. TROST et coll. (9a) utilisent le cyclopropylure de diphénylsulfonium dans une réaction de spiroannélation :



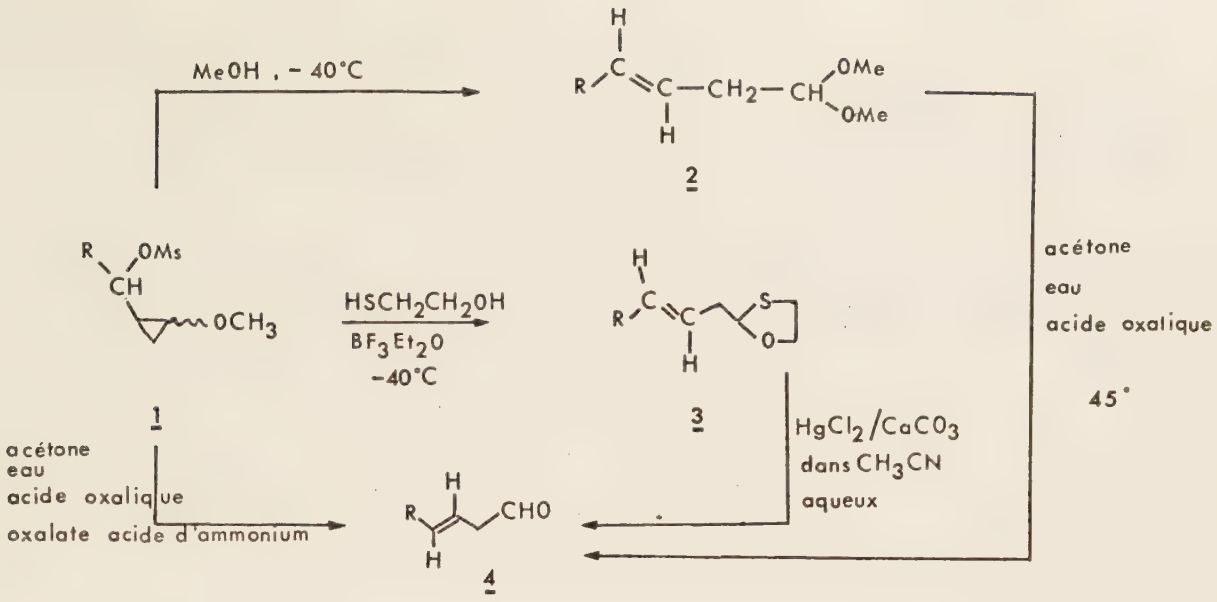
Le réarrangement du diépoxyde conduit à une cyclobutanone qui, traitée par le méthyllithium dans l'éther, fournit le cyclobutanol . Ce dernier sous l'action d'une solution de méthylate de sodium dans le méthanol , s'ouvre pour conduire à la cétone finale . TROST baptise "secoalkylation" ce processus qui correspond à l'introduction du groupe alkyl $\bar{C} - C - C = O$ par formation de cycle , suivie de la coupure du nouveau cycle obtenu . Le même procédé a été utilisé dans la synthèse de lactones (9b) . Plus récemment (10) E. J. COREY et coll. utilisent les dérivés lithiés de cyclopropanes en vue d'introduire le même motif . Les méthoxy - 2 cyclopropyllithium préparés selon le schéma suivant



et traités par un équivalent d'aldéhyde , conduisent respectivement aux alcools épiméres cis et trans

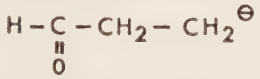
 qui peuvent être transformés en mésylates 1

Ces derniers peuvent à leur tour conduire soit aux acétals 2 par action de méthanol à -40°C , soit aux hémithioacétals 3 par action du mercapto-2 éthanol en présence d'éthérate de trifluorure de bore à -40°C soit enfin aux aldéhydes β-insaturés 4 . Toute ces opérations s'effectuent avec de bons rendements et il est intéressant de noter la sélectivité de la formation de la double liaison obtenue mojoritairement trans dans 2 , 3 et 4 . La sélectivité diminue toutefois lorsque R est un groupement alkyl primaire .



Le groupe mésylate joue vraisemblablement un rôle important dans cette sélectivité car l'hydrolyse acide des carbinols cyclopropaniques ne donne pas une proportion aussi importante du composé trans .
Deux articles publiés simultanément (1 , 11) font état de la synthèse d'équivalents d'anion homoénolate utilisant les éthers allyliques métallés . Les bases fortes (généralement lithiens) sont susceptibles de métaller les éthers allyliques à basse température pour fournir l'anion allylique correspondant qui

peut réagir avec un électrophile E en α ou γ de l'oxygène , l'alkylation en γ équivalant à l'anion homoénolate :



Selon EVANS les réactions d'alkylation (E = alkyl) se font sélectivement en γ de l'oxygène , les proportions γ / α variant seulement avec l'encombrement du groupement alkyl .

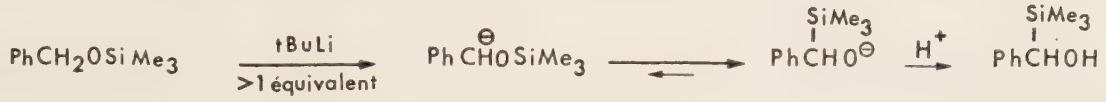
Par contre la réaction d'acylation (E = cyclohexanone) ne conserve pas la régiosélectivité . Selon l'encombrement de R , il y a formation préférentielle du produit de condensation en α ou en γ . Cependant si l'on remplace le lithium par le zinc, la réaction avec les composés carbonylés se produit uniquement en α de l'oxygène .

C. STILL et coll. observent la même sélectivité dans les réactions d'alkylation et suggèrent une chélation oxygène lithium pour interpréter ce résultat :

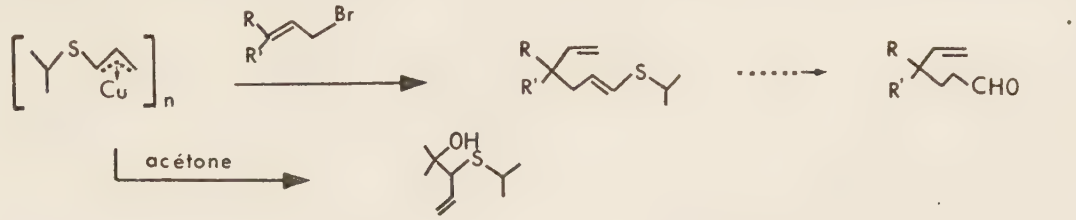
Ils améliorent en outre la régiosélectivité de la réaction en utilisant des éthers silylés (R = Si Et_3).Il est vraisemblable que l'encombrement stérique est responsable de cette sélectivité . Les auteurs suggèrent l'existence à basse température de l'alkoxysilane i ; un équilibre rapide avec la forme ii et le déplacement de ce dernier par alkylation donneraient les produits observés

ii i

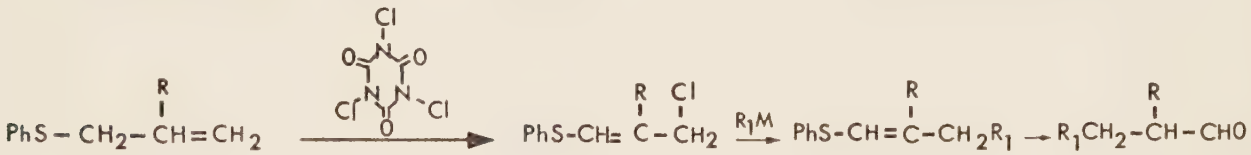
C'est d'ailleurs ce qui a été constaté dans le cas de benzylsilyléthers(12):



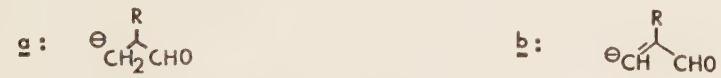
Les auteurs signalent que la réaction avec les agents alkylants piège la forme non réarrangée. D'une façon tout à fait similaire NOZAKI et coll.(13) utilisent les dérivés cuivreux de thioéthers allyliques. Ils observent l'alkylation en γ de l'atome de soufre et la substitution nucléophile SN_2' sur les bromures allyliques opposés aux cuivreux:



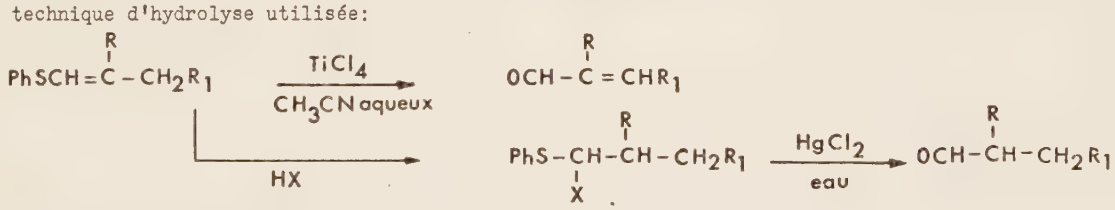
De même qu'EVANS l'avait constaté pour le lithien, ils constatent un comportement radicalement différent du cuivreux vis à vis des carbonylés pour donner le produit de condensation en α du soufre.
Th. COHEN et coll. (14) utilisent les thioéthers allyliques d'une façon très différente .Ces derniers sont transformés en éthers de thioénol γ chlorés par action de l'acide trichloroisocyanurique



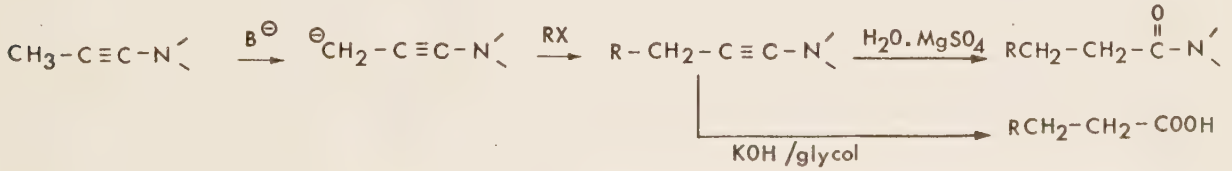
L'action d'un organométallique R_1M (M=Li,Cu,Mg) conduit au produit de substitution SN_2 de façon majoritaire.Cette technique permet l'introduction du synthon a ou b



selon la technique d'hydrolyse utilisée:

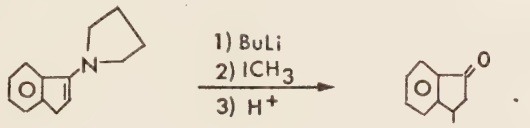


Dès 1970 COREY et CANE (15) proposent une méthode d'extension de chaines carbonées par alkylation d'α-ynamines métallées en position γ . Les dérivés alkylés peuvent être hydrolysés en amides dans des conditions douces (sulfate de magnésium-eau) .L'hydrolyse des ynamines par la potasse dans l' éthylène glycol au reflux fournit l'acide correspondant:

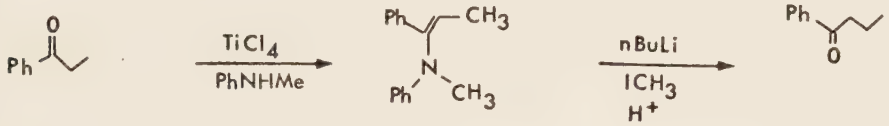


Bien que rencontrant des difficultés,cette méthode a par la suite été extrapolée aux énamines avec succès.

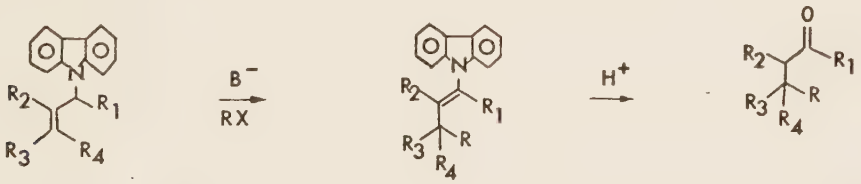
L'utilisation des énamines s'avère en effet extrêmement intéressante dans l'introduction de l'anion oxo-3 propyle.Cette méthode,simultanément exploitée par ALBRECHT (16) et THOMPSON (17), évite l'autocondensation fréquente dans les réactions d'énolates,la dialkylation par suite de l'absence d'échange de proton entre anion et produit neutre et diminue la probabilité d'attaque nucéophile de l'énamine;on n'observe en outre que très peu de N-alkylation.Le composé d'alkylation est facilement libéré de sa fonction amine par hydrolyse acide.Cette méthode n'est intéressante pour nous que lorsque l'énamine obtenue n'a pas de proton acide en α :



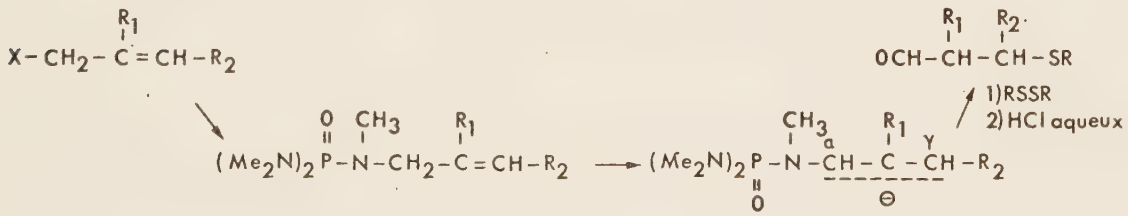
ou



JULIA et coll. (18) ont utilisé le fait que les allylamines s'isomérisent en énamines sous l'action des bases;l'alkylation d'allylcarbazoles est accomplie par une base forte en Y avec une grande sélectivité . L'hydrolyse des énamines alkylées par l'acide chlorhydrique dans l'acétonitrile aqueux conduit aux aldéhydes et cétones Y alkylés.



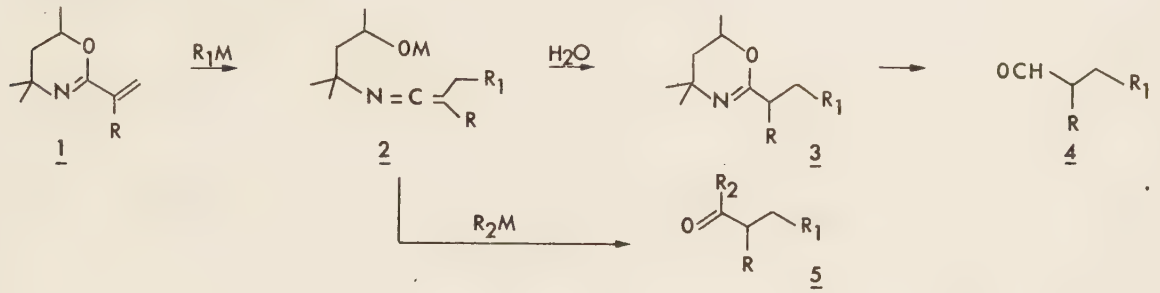
Dans le même ordre d'idées les carbanions allyliques porteurs d'un groupement phosphoramide sont susceptibles de réagir avec un disulfure en position Y de l'atome d'azote pour conduire après hydrolyse aux β-alkyl ou β-arylthioaldéhydes (19) :



La régiosélectivité dans ce cas n'est pas entièrement gouvernée par les substituants autour de l'atome de phosphore mais par la dureté (ou la mollesse)relative des positions α et Y (fonction de R_1 et R_2) d'une part ainsi que par l'encombrement du disulfure.

Dans tous les processus décrits jusqu'ici la fonction carbonylée se trouvait temporairement masquée par au maximum un hétéroatome.Il est possible d'utiliser des composés dans lesquels deux hétéroatomes différents jouent un rôle identique.

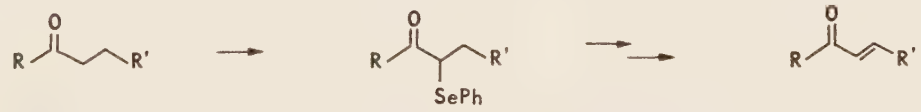
MEYERS et coll. (20) ont très astucieusement utilisé les propriétés des (alcén-2yl)-2 dihydrooxazine-1,3; elles permettent à partir d'un substrat donné d'obtenir au choix des aldéhydes ou des cétones .
L'oxazine 1 traitée à basse température par un dérivé organométallique R_1M (M=Li ou Mg) conduit au produit d'addition -1,4 ouvert 2 :



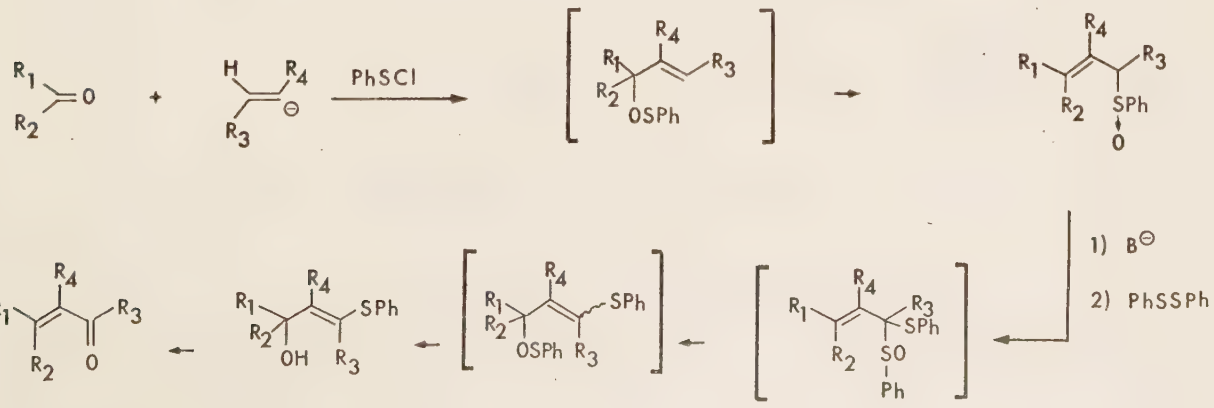
L'hydrolyse recyclise la céténimine 2 en oxazine 3 facilement transformée en aldéhyde 4 ; 2 peut être alkylée une seconde fois in situ par un nouvel organométallique R_2M pour conduire à la cétone 5 .Un handicap sérieux de cette méthode réside dans l'impossibilité d'utiliser d'abord un organométallique primaire qui conduit à des mélanges .

II . CARBONYLES INSATURES .

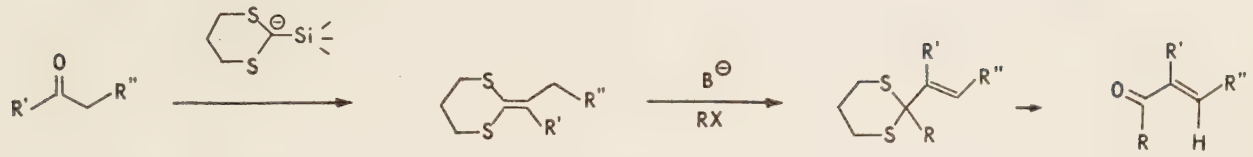
La synthèse de dérivés carbonylés α-insaturés a intéressé depuis toujours les chimistes organiciens .Les méthodes ont utilisé tous les types d'enchaînement possibles.Sans remonter aux prémices, la création de la double liaison a permis,dès 1957,à BEDOUKIAN (21) de proposer une méthode générale d'accès aux acétals α-éthyléniques correspondants .
Une solution plus élégante a été récemment apportée à ce problème par REICH et coll.(22) en utilisant des dérivés séléniés



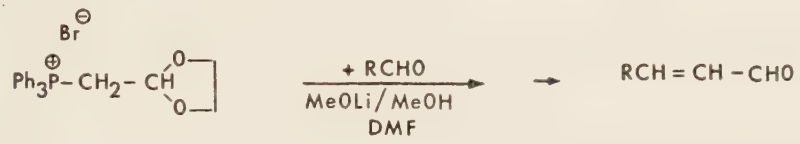
La classique réaction d'aldolisation a été affinée par le biais de lithiens vinyliques (23)utilisant simultanément une transposition -1,3 :



par l'utilisation de thioacétals de cétènes métallés(24a)



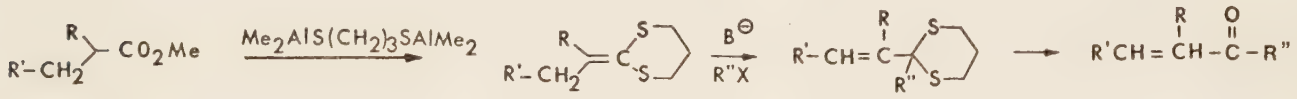
ou à l'aide d'ylures de phosphonium(25)



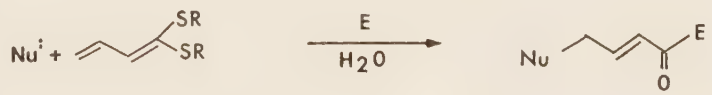
Cette dernière méthode n'est malheureusement pas applicable aux cétones.

Un type d'enchaînement un peu différent utilise la réaction d'un éther de thioénol métallé sur un époxyde(26):

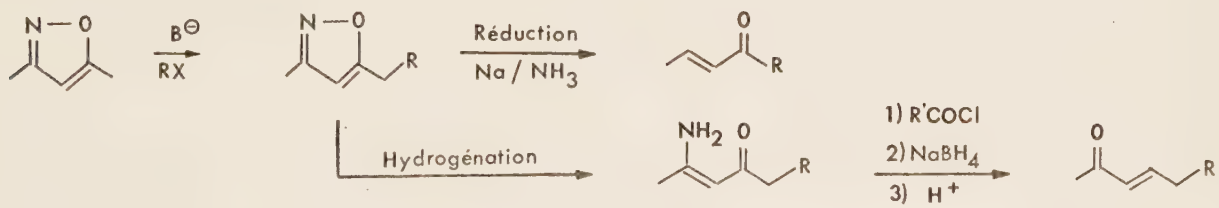
Cette réaction revient à introduire la partie insaturée de la molécule;la méthode préconisée par COREY (27) vise à l'opération inverse en partant d'un ester:



Quelques cas de synthèse plus directe sont connus,tel l'addition de nucléophiles au thioacétal du cétène fournissant des composés carbonylés Y-alkylés(24b)



ou l'alkylation d'isoxazoles disubstitués en -1,3(28) :

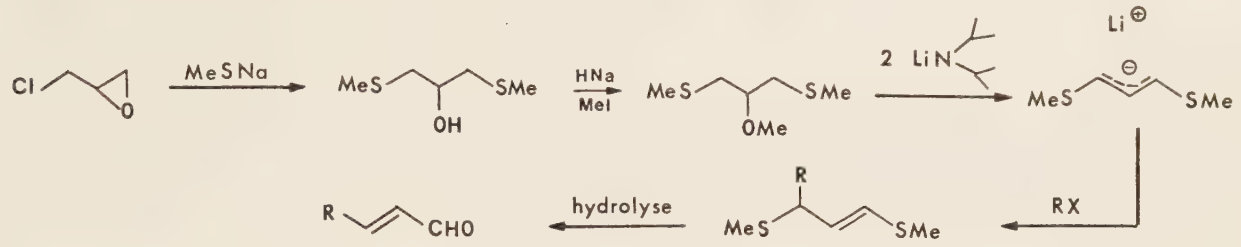


Malgré la variété des méthodes proposées,peu de travaux ont mis en évidence l'utilisation directe du synthon insaturé $\overset{\ominus}{C} = C - C = O$ homologue de l'anion oxo-3propyle précedemment étudié.

Un certain nombre de méthodes utilisables dans le premier cas sont valables également dans le second.Les éthers de thioénol mentionnés ci-dessus(14b)sont hydrolysés dans certains cas en aldéhydes par $TiCl_4$ aqueux. Les allylcarbazoles métallés se condensent avec les dérivés carbonylés pour donner les cétones insaturées

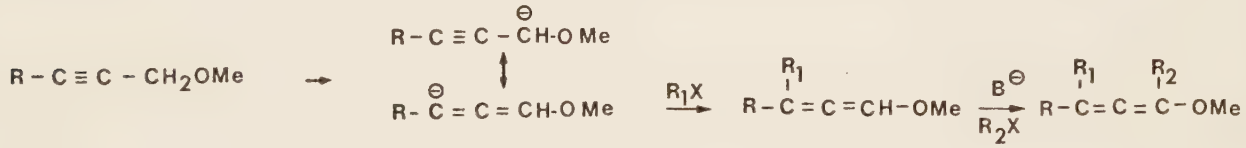
correspondantes(18).

C'est cependant à COREY(29)que revient le mérite d'avoir synthétisé et utilisé le premier l'équivalent d'un "anion β-formylvinyle inconnu jusqu'alors".Le bisméthylthio-1,3allyllithium,facilement généré à partir de l'épichlorhydrine,permet un accès aisé aux aldéhydes α-insaturés:



Le lithien allylique se condense également facilement avec les composés carbonylés et les époxydes.Toutefois,dans certains cas,l'hydrolyse du bisthioéther obtenu ne se fait qu'avec un rendement médiocre. NOZAKI et coll. (13) ont utilisé le dérivé cuivreux du même composé qu'ils ont opposé,dans des réactions SN'_2 à des bromures allyliques.Ils semblent avoir trouvé en outre une technique d'hydrolyse plus efficace que l'ion Hg^{++} utilisé par COREY.

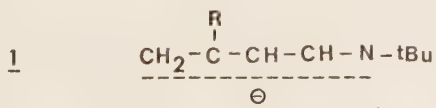
Les éthers propargyliques métallés constituent des précurseurs de la même classe de composés (30) . L'anion propargylique formé est en équilibre avec son isomère allénique :



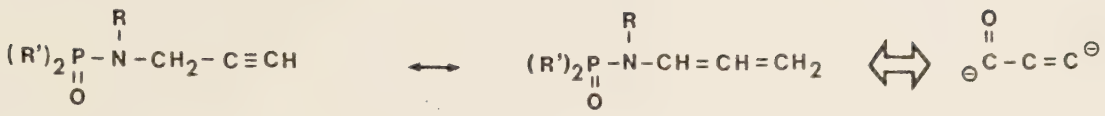
Le carbanion allénique réagit avec des agents alkylants durs(sulfate de méthyle,chlorure de triméthylsilyle)pour donner un éther allénique,lequel peut être métallé et alkylé à nouveau;l'hydrolyse de l'éther allénique tétrasubstitué fournit les aldéhydes ou cétones éthyléniques correspondants .

De même que l'addition de magnésiens sur les acétals α-éthyléniques conduisait,en présence de cuivre(I) à l'éther d'énol précurseur de l'aldéhyde saturé,l'addition de réactifs de Grignard à l'acétal du propiolaldéhyde conduit soit à l'acétal α-insaturé,soit à l'éther d'énol allénique,tous deux précurseurs de l'aldéhyde insaturé(31) :

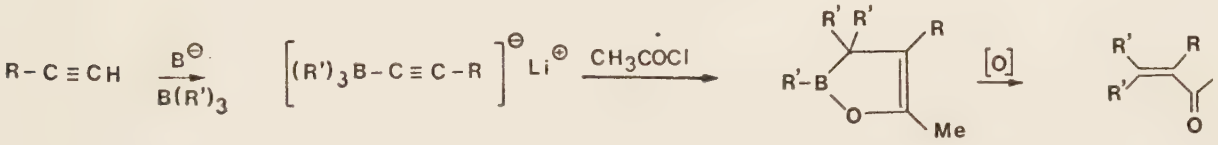
L'alkylation d'aldimines insaturées est intéressante d'un point de vue théorique,mais la sélectivité observée dans l'alkylation de l'anion 1 ,fonction du réactif,ne peut en faire une méthode générale(32):



Il a été montré récemment que les N-propargylphosphoramides peuvent,sous leur forme allénique tautomère, être utilisés comme équivalents de dianions-1,3(33) :

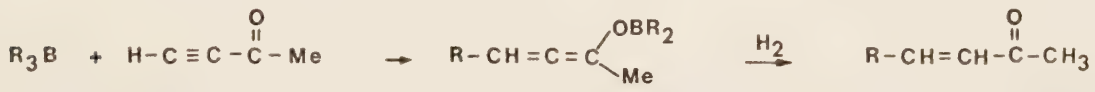


Bien que représentant un type de réaction particulier,l'utilisation d'organoboranes s'avère efficace pour transférer un groupement alkyle en β d'une fonction carbonylée éthylénique;NOZAKI(34)les fait réagir sur les alcynes:

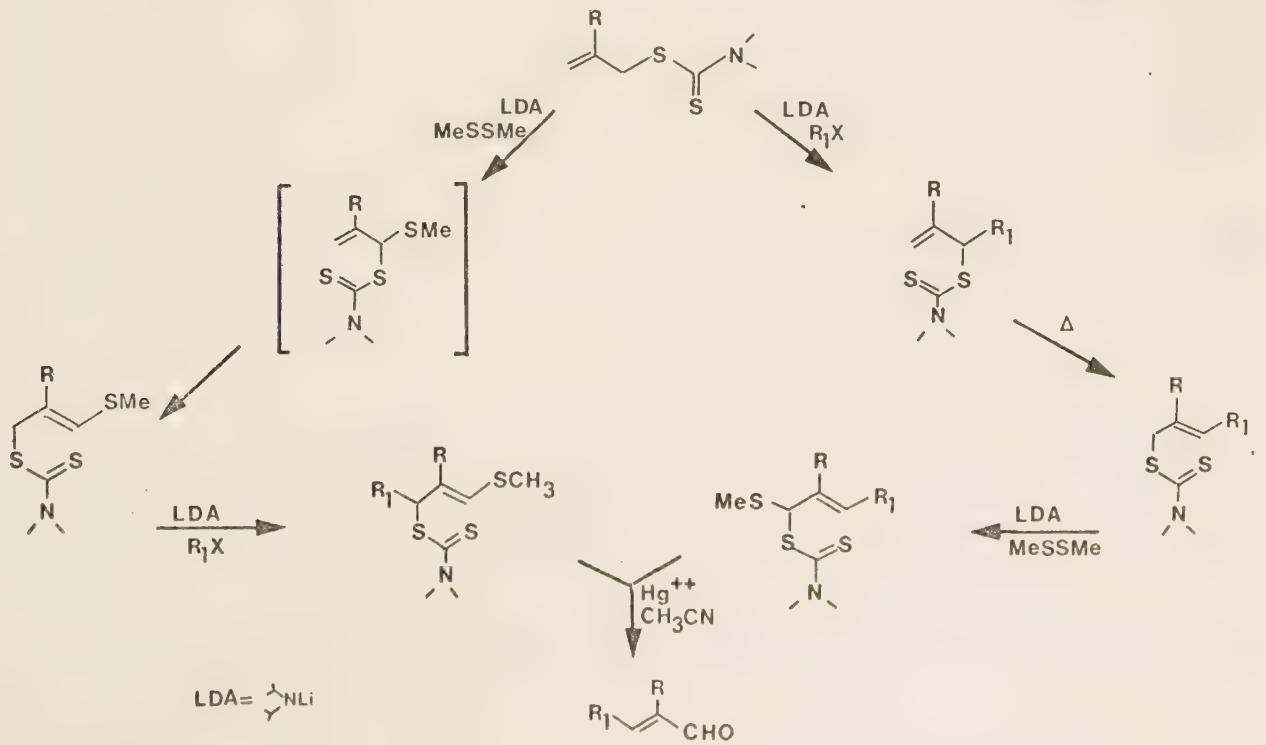


La décomposition de l'oxaborolène intermédiaire conduit aux cétones éthyléniques trisubstituées avec des rendements inférieurs à 40%.

SUZUKI et BROWN(35)font de même avec l'acétylacétylène,la réaction étant catalysée par l'oxygène

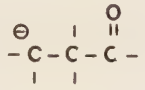


Enfin les dithiocarbamates de S-allyle subissent un réarrangement sigmatropique [3,3] conduisant aux aldéhydes insaturés (36,37);deux voies sont possibles pour obtenir les aldéhydes insaturés avec de bons rendements:

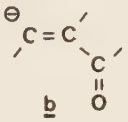


RESULTATS

L'utilisation des sulfones nous a semblé être une voie rapide et commode d'introduction des synthons a et b

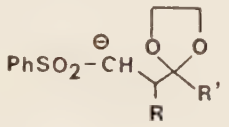


a



b

On sait que les carbanions en α de sulfones sont très réactifs(38)et qu'ils peuvent être facilement alkylés par des halogénures (39)En introduisant dans la sulfone de départ une fonction carbonyle potentielle,on peut greffer en α de la sulfone des chaînes hydrocarbonées de taille convenable conduisant aux aldéhydes ou cétones saturés ou éthyléniques correspondants avec des rendements très convenables(40).
KONDO etTUNEMOTO(41)se sont intéressés au même problème.Ils ont condensé des sulfones acétals métallées a



a

avec des halogénures d'alkyles,des esters et des époxydes obtenant ainsi respectivement des aldéhydes et des cétones éthyléniques(41a),des composés dicarbonylés-1,4 (41b)et des δ-lactols(41c).
Les voies de synthèse que nous avons suivies sont schématisées à la page dépliante : p. 22
L'avantage des deux voies utilisées est la régénération du sulfinate mis en œuvre au départ.A partir de composés carbonylés α-éthyléniques commerciaux 1 (acroléine,crotonaldéhyde,méthylvinylcétone)on prépare les acétals β-halogénés 2 (42) qui,par réaction avec les sulfinates alcalins(43),conduisent aux synthons 6.Toutefois la substitution nucléophile des chlorures secondaires 2c par le phénylsulfinate de sodium dans les conditions classiques,même poussées(voir partie expérimentale),s'est avérée très médiocre (rendement 24%) .Un essai d'utilisation du sel de tétrabutylammonium préconisé par VENNSTRA etZWANEBURG(44)s'est soldé par un échec.Le rendement en sulfone 3C a pu être monté à 39% par activation de l'anion sulfinate par la tétraméthyléthylènediamine en milieu hétérogène(45).
Lorsque la sulfone n'est pas directement accessible par action du sulfinate de sodium sur un halogénure fonctionnel,on peut préparer le sulfure acétal 5 par substitution nucléophile du phénylthiolate de sodium sur ce même halogénure;on isole alors le sulfure acétal avec un rendement généralement très bon et on l'oxyde.
La réaction de Michael du thiophénol avec un dérivé carbonylé α-insaturé fournit avec d'excellents rendements les β-alkylthioaldéhydes ou -cétones 3 (46).Ceci permet un accès aisé à des acétals variés.
On peut enfin additionner directement les sulfinates sur une cétone α-éthylénique(47)pour obtenir 4. et acétaliser ensuite.Cette dernière méthode facilement mise en œuvre,puisqu'elle nécessite seulement l'agitation des deux réactifs en milieu aqueux tamponné,n'a malheureusement pas pu être appliquée à la synthèse des sulfones aldéhydes.
Les acétals β-sulfonylés se comportent vis à vis des bases comme les sulfones hydrocarbonées:ils peu-

vent être métallés en α du groupement sulfonyle par des bases fortes.Ainsi,traités par un équivalent de n-butyllithium dans le mélange tétrahydrofuranne-hexane à -78°,ils fournissent les anions 7 .La température du milieu réactionnel peut être élevée à 0° pour accélérer l'anionisation et la rendre complète; la sulfone lithiée cristallise après deux heures à cette température dans le cas des composés 6A et 6B. La sulfone 6C donne dans ces conditions un anion de couleur orangée.

L'alkylation fournit avec des rendements de 30 à 90% les nouvelles sulfones acétals 8 .A ce stade deux possibilités nous sont offertes:

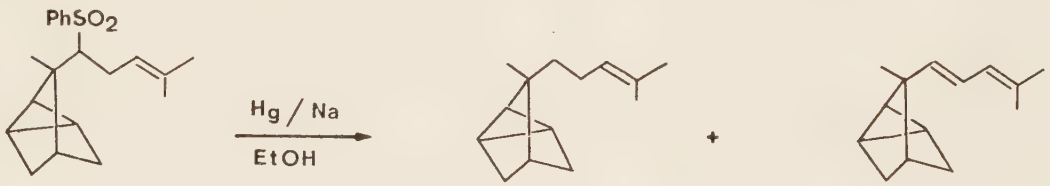
a) L'hydrogénolyse du groupe sulfone,avec par exemple l'amalgame de sodium dans un alcool(48),fournit les acétals β-alkylés 9 précurseurs des aldéhydes et cétones saturés 10

b) L'hydrolyse préalable de la fonction acétal suivie d'un traitement basique conduit aux dérivés carbonylés insaturés 12.

Les résultats de ces traitements sont consignés dans les tableaux I,II,III.

a) Réduction puis hydrolyse

La réduction s'accompagne dans certains cas de l'élimination parasite du groupement phénylsulfonyle. JULIA et WARD(48b)s'étaient heurtés à cette difficulté lors de la réduction du phénylsulfonyl-10 α-santalène-3:



68%
A

30%

Le rendement en α-santalène A a pu être monté à 85% en utilisant pour la réduction un mélange hexaméthylphosphoramide-éthanol (9:1) ;toutefois l'élimination n'a pu être totalement supprimée.

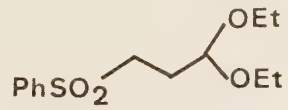
Nous avons vu surgir la même difficulté dans la réduction des sulfones 8C.En effet,après nous être assurés que le produit d'alkylation était unique,nous avons observé après réduction la présence de deux produits (par chromatographie en phase vapeur) dans les proportions pratiquement constantes voisines de 60:40.Le couplage chromatographie-masse du mélange après réduction met en évidence une différence de deux unités de masse entre les deux composés.Nous avons donc supposé que l'élimination avait une importance accrue dans la réduction de sulfones tertiaires,les résultats obtenus nous conduisant à admettre jusqu'à 45% d'élimination (qui fournit l'acétal insaturé correspondant).

Cette hypothèse s'est trouvée confirmée en hydrolysant le mélange obtenu après réduction:on isole effectivement un mélange d'aldéhydes saturé et insaturé dans des proportions identiques,aux erreurs expérimentales près,à celles observées pour les produits de réduction.

Dans un premier temps nous avons tenté d'influencer les proportions d'acétals saturé et insaturé;nous avons choisi de travailler sur la sulfone 8Ca (R_3=n-Hex).La modification de la température (0 et -30°), du solvant (conditions de JULIA et WARD),de la quantité d'amalgame (excès ou quantité stœchiométrique) n'ont apporté aucun changement dans les pourcentages des deux composés obtenus.Toutefois lorsqu'on remplace le diéthylacétal par un acétal cyclique (dioxolane-1,3) 8C'a ,la proportion d'acétal saturé croit de 55 à 64%.Aucune étude systématique n'a été entreprise concernant l'influence de la nature de l'acétal sur les proportions obtenues après réduction et il serait hasardeux d'extrapoler cet unique résultat.Dans ce dernier cas nous avons constaté l'influence bénéfique de la dilution sur la formation de

TABLEAU I

Réactions de la sulfone 6A



Indice associé à R_3X	Agent alkylant R_3X	Sulfone acétal alkylée 8 (Rdt)	Acétal saturé 9 (Rdt)	Aldéhyde saturé 10 (Rdt)	Sulfone aldéhyde alkylée 11 (Rdt)	Aldéhyde insaturé 12 (Rdt)	Dérivés caractéristiques (F°) de 10	de 12
a	n-HexBr	75%	93%	61%*	90%	100%**	DNP=100° litt(49):100°	DNP=125-7° litt(50):126° SC=160° litt(51):165°
b	$PhCH_2Cl$	81%	90%	78%	99%	43%	DNP=112-3° litt(49):112-3°	SC=205° litt(49):210°
c	i-PrBr	42%+ 52%++	100%	94%	92%	30%$	DNP=99° litt(49):99°	SC=182° litt(49):175°
d	i-PrI	61%++	96%	100%	100%	30%£	- d°-	- d°-

* Rendement calculé sur la DNP

** Obtenu sous forme de DNP lorsque l'on cherche à faire celle de 11

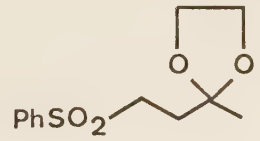
\+ Addition de $1cm^3$ de HMPT pour 8,8 mmoles 9h après l'addition du bromure;agitation 110h à -10°. Récupéré 30% de sulfone de départ.

++ Addition de $3cm^3$ de HMPT pour 8,8 mmoles immédiatement après addition de l'halogénure. Agitation 20h à 20°.

$ Elimination par un équivalent de triéthylamine dans l'éther de pétrole .

£ Elimination par un équivalent Et_3N dans le benzène.

TABLEAU II

Réactions de la sulfone 6B 

Indice associé à R_3X	Agent alkylant R_3X	Sulfone acétal alkylée 8 (Rdt)	Acétal saturé 9 (Rdt)	Cétone saturée 10 (Rdt)	Sulfocétone alkylée 11 (Rdt)	Cétone insaturée 12 (Rdt)	Dérivés caractéristiques (F°) de 10	de 11
a	n-HexBr	70%	99%	93%	90%	94% Conversion:70%	SC*=121° litt(51):124°	DNP**=78° litt(53):75°
b	$PhCH_2Cl$	90% F=62°	99%	100%	80% + 12% de céto-ne insaturée	60%$	SC=133° litt(51):130°	–
c	i-PrBr	52%£	91%	92%	70% F=59°	100%	SC=142° litt(51):142°	SC=129° litt(52):127°
d	n-PrBr	66%	–	–	100% F=69°	100% Conversion:66%	–	SC=123° litt(54):124°

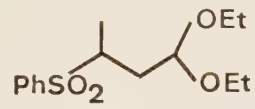
* SC : Semi Carbazone . ** DNP : Dinitrophénylhydrazone.

$ Mélange 50:50 ou 75:25 des cétones α et β éthyléniques selon les conditions (voir partie expérimentale).

£ Addition de HMPT (10% en volume).

TABLEAU III

Réactions de la sulfone 6C



Indice associé à R_3X	Agent alkylant R_3X	Sulfone acétal alkylée 8 (Rdt)	Acétal saturé 9 (Rdt) £	Aldéhyde saturé 10 (Rdt) $	Sulfone aldéhyde alkylée 11 (Rdt)	Aldéhyde insaturé 12 (Rdt)	Dérivés caractéristiques(F°) de 10	de 12
a	n-HexBr	65%	60%	90%	90%	99% 91%+	DNP*=72-3° litt(55):72°	TSC**= 122° litt(57):122-4°
c	i-PrI	32%	55%	100%	100%	100%	SC***=140° litt(56):139-40°	DNP=204° litt(58):205° SC=192° litt(58):163°
e	Hexen-3yl-1Br	67%	55%	100%	100%	91%	–	SC=168° $C_{11}H_{20}ONS$
f	Méthyl-4penten-3yl-1Br	67%	55%	–	–	72% +	–	DNP=109° litt(51):108 -110°

£ On obtient, par réduction, une proportion non négligeable du même acétal porteur d'une insaturation. Le rendement en acétal saturé indiqué correspond à la proportion effective de 9 dans le mélange (la réduction est quantitative).

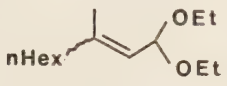
$ On obtient un mélange d'aldéhydes saturé et insaturé dans les mêmes proportions que celles des acétals résultant de la réduction de 8. Les deux aldéhydes ont été séparés lorsque c'était possible.

+ Obtenu directement par traitement de la sulfone 8 par AcOH-AcONa .

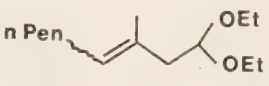
*** SC: SemiCarbazone . ** TSC: ThioSemiCarbazone . * DNP: DinitroPhénylhydrazone .

l'acétal saturé.La réduction d'une solution méthanolique cinq fois plus diluée de la sulfone 8C'a par l'amalgame permet d'accroître le rendement en acétal 9C'a jusqu'à 77%.

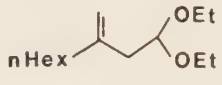
Il semble cependant qu'une certaine régiosélectivité soit observée lors de l'élimination;en effet bien que les données spectroscopiques classiques donnent assez peu d'information quant à la position de l'insaturation (trois positions sont à priori possibles),la résonance magnétique nucléaire du carbone 13 semble indiquer la présence majoritaire d'un groupement méthylénique terminal en faveur de la structure 15



14



16



15

L'"off résonance" du mélange d'acétals montre en effet la présence d'un triplet sortant à champ plus faible que les deux doublets dûs à chacun des carbones acétaliques.En outre,il semble que le spectre de proton du même mélange ne fasse pas apparaître de doublet dû à un hydrogène acétalique voisin d'un hydrogène vinylique.L'existence,en chromatographie,d'un pic unique correspondant à un acétal insaturé ne peut toutefois nous faire conclure à la présence d'un seul isomère.

Dans un second temps nous avons cherché à montrer que la présence de l'acétal éthylénique pouvait être le résultat d'une élimination basique de la sulfone.Le premier essai logique consistait à traiter la sulfone dans des conditions basiques analogues à celles de la réduction; le traitement de 8Ca par le méthylate de sodium dans le méthanol,dans les conditions de concentration et de température de la réduction, a permis,après purification,d'isoler 85% de sulfone inchangée à coté de produits légers dans lesquels ne figure pas d'acétal insaturé . Cet échec nous a conduit à essayer de façon systématique différentes conditions d'élimination;celles-ci sont résumées dans le tableau IV . La concentration de la sulfone a été conservée constante;nous avons toujours utilisé un excès de base (quatre équivalents correspondant aux quatre atomes-grammes de sodium sous forme d'amalgame utilisés dans la réduction).L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince et résonance magnétique nucléaire après extraction. La plupart des essais ont été effectués sur le diéthylacétal (sulfone 8Ca).

Comme le met en évidence le tableau,c'est le système potasse-diméthylsulfoxyde qui,seul,nous a donné des résultats positifs.L'essai n°11 a,dans un premier temps,montré une évolution dans la réaction;on a en effet constaté dans le spectre de résonance magnétique nucléaire du résultat une diminution notable du signal du groupement phénylsulfonyle ainsi que l'apparition d'un massif supplémentaire vers les champs faibles.La chromatographie en phase vapeur,parmi les six produits détectés,montrait la présence possible du même acétal insaturé que celui obtenu lors de la réduction.

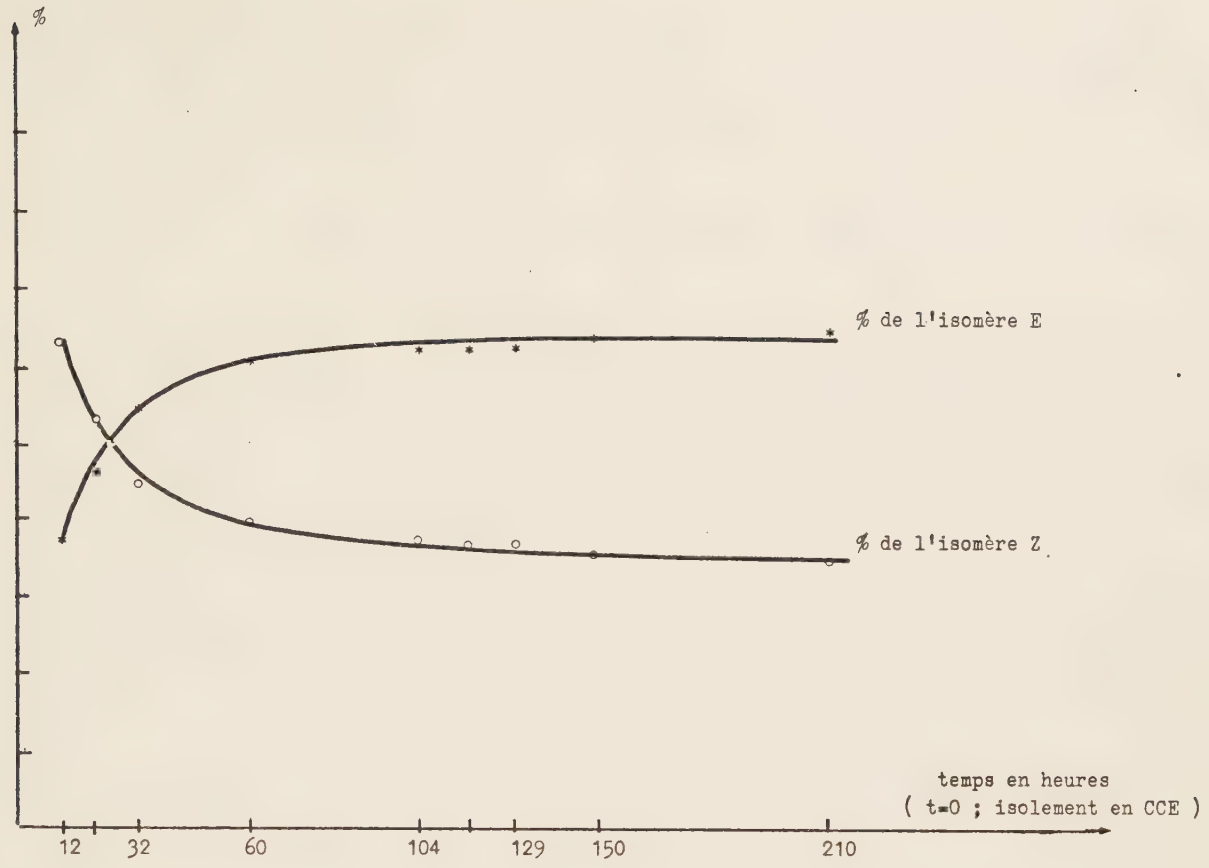
Nous avons alors réitéré la même expérience dans des conditions un peu plus dures (essai n°12).Le résultat,séparé sur plaque préparative de silice,a fourni un mélange de méthyl-3nonèn-2al (Z+E=75%) 12Ca et d'acétal insaturé non hydrolysé (8%);ce dernier a le même temps de rétention ,en chromatographie,que le produit parasite obtenu dans la réduction de 8Ca. Le traitement basique a donc provoqué l'élimination du groupement phénylsulfonyle,le mélange des produits en résultant s'étant hydrolysé en grande partie au contact de la silice .Le mélange d'aldéhydes Z et E obtenu,dans lequel l'isomère Z est majoritaire, évolue lentement à température ambiante vers sa composition d'équilibre (voir courbe).

TABLEAU IV

n° de l'essai	Nature de la base	Solvant	Température	Temps	Aspect	Résultat
1	CH_3ONa	CH_3OH	25°	12h	homogène	inchangé
2	NaOH (poudre)	CH_3OH	25°	12h	- d°-	- d°-
3	NaOH	CH_3OH H_2O	25°	15h	- d°-	- d°-
4	NaOH (poudre)	DMF	25°	15h	hétérogène	- d°-
5	NaOH (poudre)	DMF	80°	15h	- d°-	- d°-
6*	NaOH (poudre)	DMA	25°	48h	- d°-	- d°-
7*	NaOH (poudre)	DMA	80°	24h	- d°-	- d°-
8	t-BuOK	t-BuOH	70°	8h	- d°-	- d°-
9*	KOH (poudre)	CH_3OH	60°	24h	homogène	- d°-
10	KOH (poudre)	DMSO	25°	20h	hétérogène	- d°-
11	KOH (poudre)	DMSO	60°	8h	- d°-	disparition partielle de $PhSO_2$
12	KOH (poudre)	DMSO	80°	20h	- d°-	8% acétal insaturé 75% aldéhyde 12Ca
13	KOH (poudre)	DMSO	80°	25h	- d°-	mélange de produits d'élimination(80%)

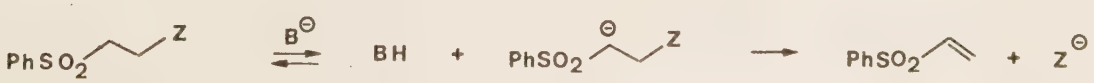
* Essai tenté avec l'acétal cyclique (dioxolane-1,3) 8C'a

- Tableau IV : traitements basiques des sulfones acétals 8Ca ou 8C'a -

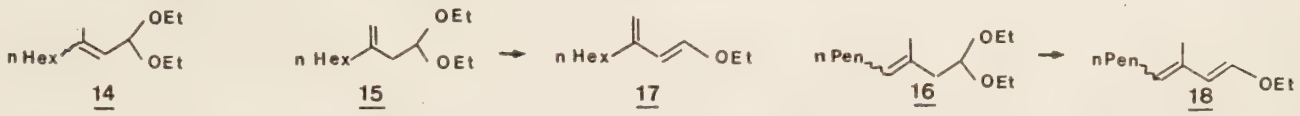


Retour à l'équilibre du mélange Z + E des aldéhydes 12Ca .
(résultat de l'éssai n° 12 : 8Ca + potasse-diméthylsulfoxyde,20h,80° séparé sur silice)

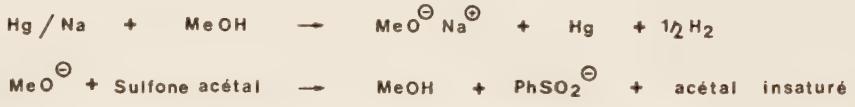
En vue d'isoler les acétals désulfonés résultant de l'élimination , l'expérience n° 12 a été réitérée en prenant bien garde de rester en milieu suffisamment basique. La distillation du résultat fournit 80% d'un mélange de quatre produits (chromatographie) dont deux , très majoritaires , constituant 82% du mélange , sont dans les proportions 60:40 . Le produit minoritaire des deux semble correspondre au produit insaturé obtenu lors de la réduction de 8Ca . L'hydrolyse du mélange par l'acide oxalique au reflux de l'acétone fournit quantitativement le mélange Z+E d'aldéhydes insaturés 12Ca (à l'équilibre).
L'élimination par le système potasse-diméthylsulfoxyde semble avoir beaucoup moins de sélectivité que le système amalgame-méthanol : on obtient en effet quatre produits séparables par chromatographie en phase vapeur , la réduction de 8Ca ne fournissant qu'un des pics observés sur le chromatogramme .
Il est temps d'examiner les composés pouvant conduire par hydrolyse aux aldéhydes insaturés . Remarquons tout d'abord que l'élimination parasite observée lors de la réduction est propre aux sulfones situées sur un carbone totalement substitué;nous n'avons jamais rencontré ce phénomène lors de la réduction des sulfones 5A ou 5B . Selon STIRLING(59),dans son étude d'élimination de sulfones β-substituées,la fonction phénylsulfonyle s'avère être un groupe partant au moins aussi bon que l'anion phénate dans un processus E_1cB (le rapport des constantes de vitesse observées est de trois en faveur du groupement phénylsulfonyle)



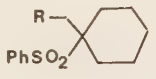
L'élimination de la sulfone dans 8Ca est susceptible de donner naissance aux trois acétals insaturés 14 15 et 16 . La présence de la double liaison formée peut favoriser,dans les structures 15 et 16,l'élimination d'une molécule d'alcool;bien que moins bon groupe partant que l'ion sulfinate(59),l'élimination d'ethylate n'est pas à écarter . On obtiendrait ainsi les éthers diéniques 17 et 18 :



Nous pouvons écarter la présence de tels composés dans le mélange résultant de la réduction;en effet si le spectre de masse n'apporte aucun renseignement décisif(l'acétal se coupe en perdant une molécule d'alcool),l'aspect du spectre de résonance magnétique nucléaire permet d'écarter cette hypothèse .
Par contre le traitement basique de la sulfone 8Ca semble donner un composé de ce type:on constate en effet la présence d'une double liaison trans-disubstituée dans le mélange réactionnel en accord avec l'existence d'une structure 17 ou 18 . Nous avons donc dans le mélange au moins acétal insaturé et un éther d'énol porteur d'une insaturation . Nous n'avons pu pousser plus loin l'analyse du fait de la complexité des spectres. Tous les composés envisagés(14 à 18)sont susceptibles de donner,à l'hydrolyse ,l'aldéhyde insaturé 12Ca.
Les proportions Z:E observées sont difficilement interprétables,car on ignore s'il y a une stéréospécificité dans l'élimination et à quel niveau elle se situerait exactement .
Toutefois le fait qu'on retrouve parmi les produits obtenus lors du traitement basique celui observé lors de la réduction n'implique pas nécessairement une élimination du même type dans chacun des deux processus . Si tel était cependant le cas,un mécanisme du type suivant



parait un peu simpliste . L'expérience témoin méthylate de sodium-méthanol tendrait à prouver que,dans un tel mécanisme,le rôle de l'amalgame n'est pas négligeable;on peut envisager à la limite une concentration en base très forte à la surface du métal provoquant l'élimination .
Une autre hypothèse consiste à supposer une dismutation du radical carboné intermédiaire(généré lors de la réduction)pour donner l'acétal insaturé et H° . Aucune étude n'a été entreprise jusqu'à présent sur ce sujet .
On peut cependant souligner l'importance du caractère tertiaire de la sulfone . Nous avions déjà observé au laboratoire(60)15 à 20% d'élimination lors de la réduction des sulfones tertiaires cycliques :



L'influence de la concentration de la sulfone ne permet pas de trancher entre les deux hypothèses;dans chacun des deux mécanismes on est en droit d'attendre une diminution du pourcentage de produit éliminé quand on augmente la dilution: dans le mécanisme basique parce que la concentration en base diminue et que le rapport $\frac{\text{interface solution-métal}}{\text{solution}}$ est proportionnellement plus faible, et dans le mécanisme radicalaire parce qu'il s'agit d'un processus de deuxième ordre . La durée de vie très brève du radical carboné serait toutefois en faveur d'un processus basique .
Une étude un peu plus systématique des conditions de réduction devrait permettre d'éviter la formation de l'acétal insaturé . On peut envisager en particulier de travailler en milieu tamponné par addition d'un composé convenable ou en milieu aprotique;l'addition d'acide borique par exemple pourrait,en maintenant un pH convenable,défavoriser l'élimination(61) .

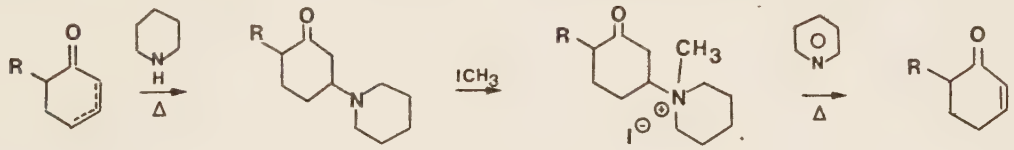
L'hydrolyse des acétals β-alkylés 9 se fait généralement quantitativement par l'acide oxalique dans l'acétone aqueux(62)pour donner le dérivé saturé 10 . On a pu constater également l'efficacité de la technique de GORGUES(63)utilisant l'acide formique pur .

b) Hydrolyse puis élimination

L'hydrolyse de la sulfone acétal 8 fournit les oxosulfones 11 . Ces dernières,assez peu stables lorsqu'il s'agit d'aldéhydes(R_2=H),sont rapidement converties en dérivés insaturés:le groupement sulfonyle se trouvant en β d'une fonction carbonyle est aisément éliminable par des bases de force moyenne pour conduire aux aldéhydes et cétones α-éthyléniques 12 . Nous avons constaté que le carbonate de sodium dans l'alcool à 25° constituait une méthode douce et efficace pour éliminer la fonction sulfone;toutefois l'application de cette technique aux sulfones 8Ab et 8Ac n'a donné que de très médiocres résultats:il semble qu'il y ait formation de produits lourds . Le dérivé 12Ac n'a pu être obtenu que par l'action de la triéthylamine dans le benzène sur la sulfone correspondante . La purification des dérivés insaturés 12Ab et 12Ac par chromatographie sur couche épaisse de silice semble être une cause du mauvais rendement observé . JOHNSON et coll. (64) avaient éprouvé les mêmes désagréments lors de la purification d'une cyclohexen-2one substituée en position 6 .

Les sulfones 8A et 8B ont donné ainsi les dérivés carbonylés insaturés de géométrie E .

La sulfocétone 11Bb fournit par élimination(trois équivalents de carbonate de sodium dans l'alcool à 25°) un mélange,en proportions égales,d'isomères α et β éthyléniques . La même expérience en utilisant un seul équivalent de carbonate nécessite un chauffage pour rendre la réaction totale,mais diminue de moitié la proportion de l'isomère β . Il est possible d'isomériser les cétones β insaturées ou le mélange des isomères α et β en l'isomère α par le biais des sels de pipéridinium(65):



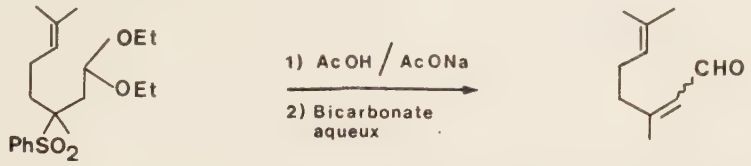
Dans notre cas,il n'est toutefois pas du tout certain que le chauffage de l'isomère α-éthylénique obtenu ne régénère pas de la cétone comportant l'insaturation conjuguée avec le noyau aromatique . Il est connu (66) que l'ester α-insaturé correspondant a tendance à s'isomériser en milieu basique pour conduire à l'homologue β-insaturé .

Dans le cas des sulfones 8C on obtient le mélange des isomères E+Z dans les proportions sensiblement constantes 2/3:1/3 correspondant à l'équilibre thermodynamique(par condensation aldolique on obtient sensiblement les mêmes proportions)(67) .

Nous nous sommes heurtés avec les sulfones 8C à une seconde difficulté:l'impossibilité d'hydrolyser la fonction acétal de la sulfone 8Cf en aldéhyde;au lieu d'obtenir comme nous l'espérions le dérivé phénylsulfonylé en position 3 du citronellal(c'est à dire la sulfone 11Cf),nous avons obtenu des sulfones alcools cyclisées . Nous reviendrons plus loin sur cette réaction secondaire.

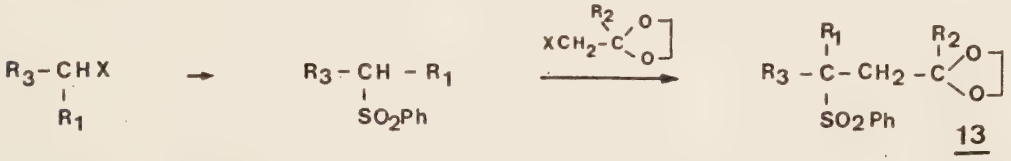
La synthèse du citral par la voie utilisée jusqu'à présent nous paraissant intéressante,nous avons imaginé,après de nombreux essais d'hydrolyse de l'acétal,de transformer celui-ci en diacétate . ISLER et coll. (68)hydrolysent en effet le diacétate du citral en milieu alcalin de façon pratiquement quantitative . Notre but était de trouver un groupe protecteur de l'aldéhyde facilement accessible à partir de l'acétal et susceptible de régénérer l'aldéhyde en milieu non acide . Ces deux étapes ont été réalisées du même coup

en traitant la sulfone 8Cf par l'acétate de sodium dans l'acide acétique anhydre puis en hydrolysant le mélange par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium . On obtient ainsi directement le citral(mélange néral/géranial:40/60) identique à un échantillon authentique .



Nous n'avons pas cherché,dans cette réaction,à isoler le composé intermédiaire et nous ignorons s'il s'agit du diacétate ou si l'ion acétate n'a déplacé qu'un seul groupement éthoxy .
Cette technique semble généralisable puisque nous l'avons appliquée avec succès à la synthèse du méthyl-3 nonèn-2al 12Ca ..Il est très vraisemblable qu'elle peut être utilisée pour l'obtention des aldéhydes insaturés 12A et 12B en particulier lorsque la technique classique est peu applicable(cas de 12Ab et de 12Ac).

L'accès aux sulfones acétals 8 constitue donc la clé de la synthèse des composés carbonylés . On peut accéder aux premières en introduisant la fonction aldéhyde potentielle dans l'agent d'alkylation selon le schéma:



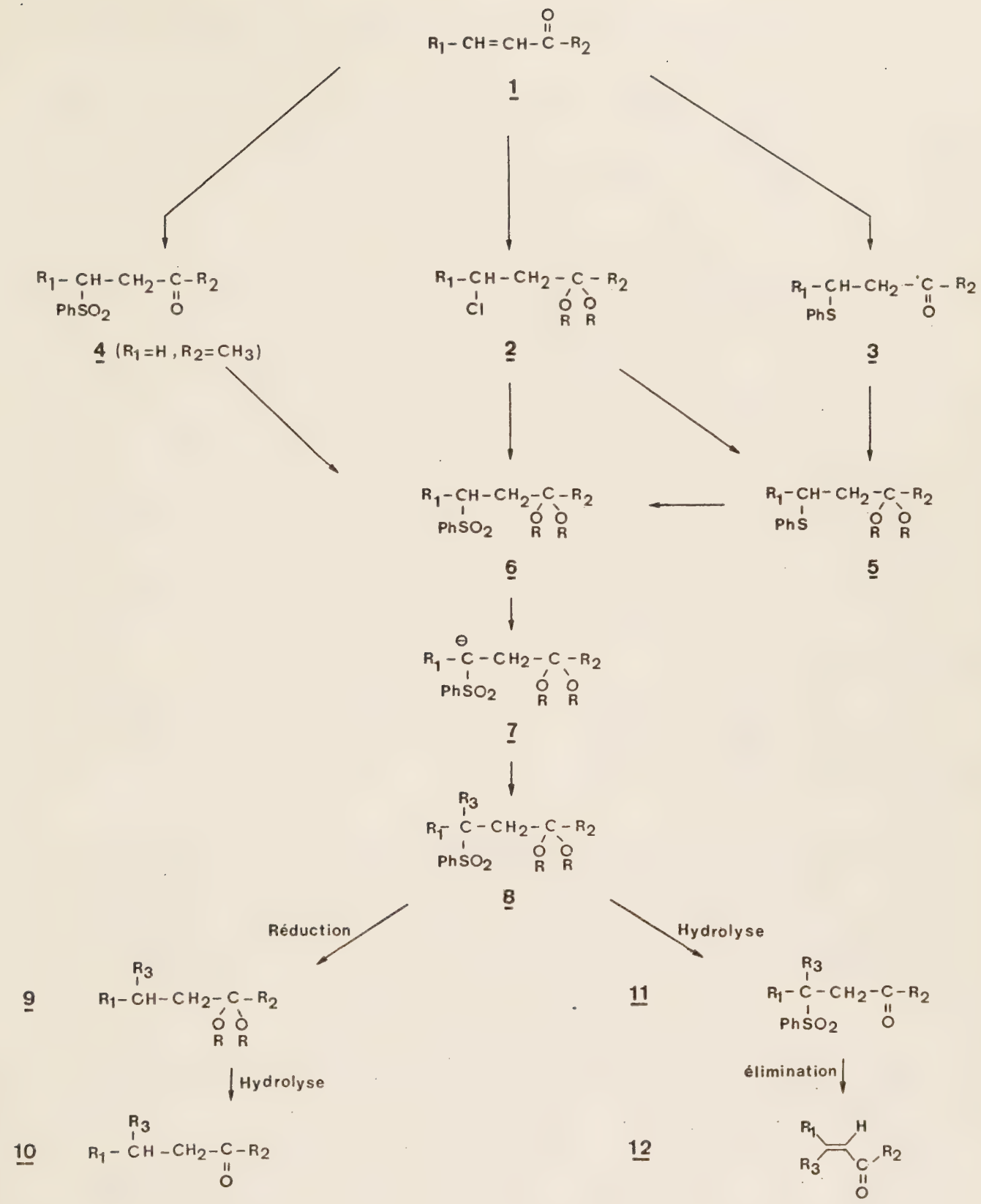
Cette méthode inverse complète ainsi la précédente . Nous n'avons accès de cette façon qu'aux aldéhydes, l'alkylation par une α-halocétone bloquée s'étant avérée impossible qu'elles qu'aient été les conditions. Les résultats sont consignés dans le tableau V (page suivante). On remarque que l'alkylation par le bromoacétaldéhyde éthylène acétal(bromométhyl-2 dioxolane-1,3) nécessite des conditions plus draconiennes que celles habituellement utilisées;la présence d'hexaméthylphosphoramide comme agent dissociant s'est avérée indispensable,ainsi qu'un temps de chauffage non négligeable . L'influence de l'iodure de lithium a été nulle dans l'essai d'alkylation par la chloracétone bloquée . Malgré ces conditions,les rendements en sulfones 13 restent moyens . Les alkylations inverses peuvent cependant s'avérer utiles car il est dans certains cas plus simple d'alkyler une sulfone hydrocarbonée,d'accès généralement facile,par un acétal α-halogéné que de synthétiser un acétal β-sulfonylé pour pouvoir l'alkyler ensuite .
Les sulfones 13 ont été réduites à l'amalgame en acétals 9 qui ont été transformés en dinitrophénylhydrazones. Ces dernières sont identiques à celles précedemment obtenues (voir tableaux I et III) .
Nous avons donc réalisé une synthèse générale d'aldéhydes saturés et α-éthyléniques . Celle-ci s'est même révelée stéréospécifique dans le cas des dérivés monosubstitués en position β .

TABLEAU V

Alkylation des sulfones $PhSO_2-CH(R_3)(R_1)$ par les acétals α-halogénés en milieu THF-HMPT(90:10) $XCH_2-C(R_2)(O-O)$

R_1	R_3	Agent alkylant (nombre d'équivalents)	Conditions opératoires	Sulfone acétal 13 (rendement)	Acétal saturé 9	Dérivé caractéristique de l'aldéhyde correspondant 10 (F°)
H	$PhCH_2$	X=Br , R_2=H 1,1 équ.	12h à 25° reflux 6h	F=76-77° 78% (conversion:36%)	100%	DNP*=112-3° litt(49):112-3°
H	n-Hex	X=Br , R_2=H 1,5 équ.	20h à 25° reflux 2h	64%	90%	DNP=100° litt(49):100°
H	i-Pr	X=Br , R_2=H 1,5 équ.	30h à 25°	F=85° 45%	100%	DNP=99° litt(49):99°
CH_3	méthyl-3pentèn-2 -yl	X=Br , R_2=H 1,5 équ.	80h à 25° 3h à 65°	83% (conversion:73%)	—	—
H	n-Hex	X=Cl , R_2=CH_3 1,5 équ.	12h à 25° 9h de reflux avec LiI	0	0	—

* DNP : Dinitrophénylhydrazone



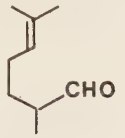
Indices: A $R_1 = R_2 = H$; R = C_2H_5
A' $R_1 = R_2 = H$; RR = CH_2-CH_2
B $R_1 = H$; $R_2 = CH_3$; RR = CH_2-CH_2
C $R_1 = CH_3$; $R_2 = H$; R = C_2H_5
C' $R_1 = CH_3$; $R_2 = H$; RR = CH_2-CH_2
C'' $R_1 = CH_3$; $R_2 = H$; R = CH_3

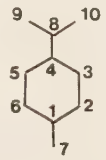
Indices : a , b , c , ... selon la nature de R_3 (cf. tableaux I , II , III)

a R_3 = n-Hex
b $R_3 = PhCH_2$
c R_3 = i-Pr
d R_3 = n-Pr
e $R_3 = CH_2$
f $R_3 = CH_2$

Retour sur la cyclisation acido-catalysée du phénylsulfonyl-3citronellal diéthyl acétal 8Cf .

La cyclisation du citronellal en milieu acide est connue depuis fort longtemps(69) . Il donne naissance, selon la nature et la force de l'acide,à différents dérivés du paramenthane:

citronellal : 

paramenthane : 

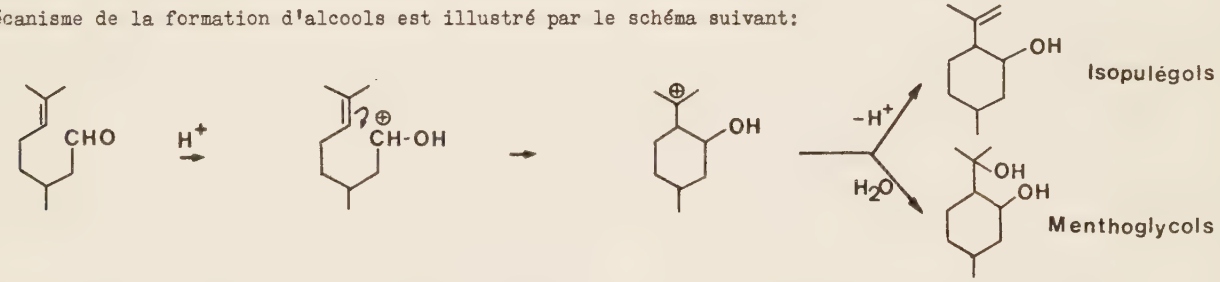
Des auteurs japonais(70)obtiennent le paramenthadiène-2,4 (8) par action de l'acide sulfurique à 50% . HOULIHAN (71)cyclise le citronellal,par action de l'anhydride acétique,en un mélange d'isopulégols (p-menthène-8ol-3;voir tableau en fin de chapître) . En présence de peroxyde d'acétyle ce même aldéhyde conduit à un mélange de menthone et d'isomenthone(72) (p-menthanones-3).

KOGAMI et coll. (73) catalysent la cyclisation thermique du citronellal par des métaux préhydrogénés;ils obtiennent ainsi des mélanges d'isopulégols et de pulégone (p-menthène-8one-3,voir tableau) .

Il se trouve que les produits les plus couramment observés sont les alcools cycliques saturés (p-menthanediols-3,8 ou menthoglycols) ou insaturés (p-menthène-ols-3 ou isopulégols) ;ils ont d'ailleurs fait depuis longtemps l'objet de travaux(74) . COREY (75e) a récemment décrit une synthèse de la (S)-pulégone à partir du (-)citronellal par cyclisation à l'aide d'un sel de pyridinium .

C'est vraisemblablement Y.R.NAVES qui a le plus contribué à l'étude des dérivés de cyclisation du citronellal (75) .

Le mécanisme de la formation d'alcools est illustré par le schéma suivant:

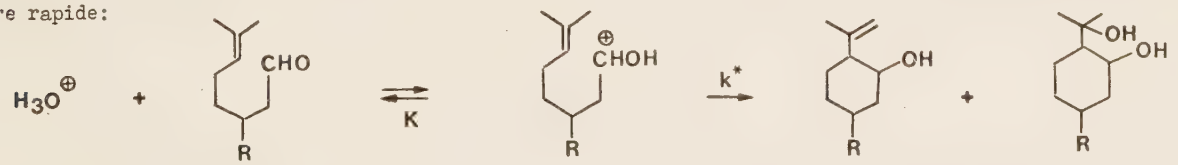


La cyclisation de la sulfone acétal 8Cf par l'acide oxalique nous a toutefois paru surprenante comparée à celle du citronellal;la cyclisation de ce dernier est en effet généralement accomplie par des acides plus forts comme l'acide sulfurique à 5%,l'acide formique 90% ou l'acide phosphorique 80% .

Plusieurs auteurs (75d,76) ont constaté l'influence du groupement situé en β de la fonction aldéhyde dans la cyclisation du citronellal . Ils ont montré que la cinétique de la cyclisation obéissait à une équation du type:

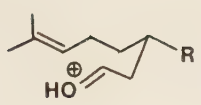
$$-\frac{d(-CHO)}{dt} = k^{*}K(-CHO)(H_3O^{+})$$

Ceci est en accord avec un mécanisme consistant en une étape de cyclisation lente précédée d'un équilibre rapide:

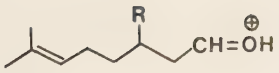


La constante d'équilibre K étant pratiquement indépendante de la taille de R,les différences observées entre les constantes $k=k^{*}K$ sont le reflet des différences de valeurs de la constante de vitesse k^{*} dans l'étape lente;les variations de k^{*} dépendent essentiellement des conformations adoptées par les aldéhydes protonés . La présence d'un groupement volumineux favorise la conformation repliée I ;la conformation étirée II,énergétiquement favorisée,est adoptée lorsque n'intervient aucune contrainte stérique (R=H par

exemple)



I



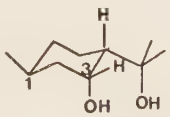
II

Ces résultats expliquent la facilité de cyclisation observée dans le cas où le groupement phénylsulfonyle est présent .

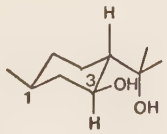
Le traitement acide du phénylsulfonyl-3 citronellal diéthylacétal nous permet d'isoler,à coté de traces de citral (8%),trois composés C,A,B dans l'ordre décroissant d'élution . L'abscence en infra-rouge,des bandes carbonyles,la présence de bandes alcools intenses (pour A et B) et des bandes sulfones,ainsi que la modification des spectres de résonance magnétique nucléaire nous ont conduit à supposer une cyclisation de la sulfone 8Cf en dérivés du p-menthane .

Afin de confirmer nos hypothèses,les trois fractions isolées par chromatographie sur couche épaisse ont été soumises à la réduction par l'amalgame de sodium . On obtient ainsi trois nouveaux composés désulfonés A_r,B_r et C_r .

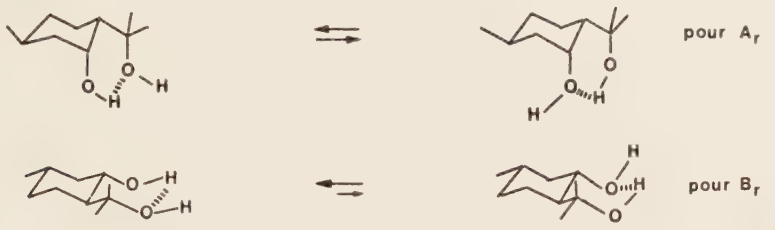
Les caractéristiques spectrales de A_r,en tout point identiques à celles que Y.R.NAVES (75d) attribue aux deux néomenthoglycols (l'un actif,l'autre pas),nous ont amenés à lui attribuer une structure de p-menthane diol-3,8 . Le méthyle en C_1 (numérotation du squelette sur la formule) est équatorial selon l'auteur;comme lui,nous observons (par résonance du proton)deux singulets pour le groupement gem-diméthyle et on attribue au proton en C_3 une position équatoriale (signal étroit) . L'auteur observe pour l'un des menthoglycols un point de fusion F=65-66,5° et un pouvoir rotatoire (α_D)=14,5°,l'autre (F=82-83°) étant inactif . Le composé A_r s'est révélé inactif;toutefois son point de fusion (F=74-76°) est nettement inférieur à la valeur donnée par NAVES . L'aspect du chromatogramme en phase vapeur peut expliquer cette différence:on constate en effet la présence d'une impureté (inférieure à 5%)non éliminée par recristallisation . La résonance du carbone 13,moins sensible que la chromatographie,indique que nous avons bien un produit unique . Nous lui avons donc attribué la structure du (±)néomenthoglycol:



D'une façon analogue le produit de réduction de B fournit un p-menthane diol-3,8 dont les spectres correspondent aux deux menthoglycols "vrais" décrits par NAVES . Le groupement gem-diméthyle donne en particulier un singulet,le proton en C_3,axial,un doublet de triplet étalé . Il observe pour l'un deux (F=72-72,5°)une activité optique (α_D)= -12°,l'autre (F=75,5-76,5°) étant inactif . Aucune activité optique n'a été observée pour B_r . Son point de fusion (F=69,5-70,5°) plus bas que la valeur attendue est vraisemblablement dû,là encore,à la présence d'une impureté (de l'ordre de 5%) visible par chromatographie en phase vapeur. Le temps de rétention de B_r ,inférieur à celui de A_r est en accord avec les observations de NAVES . La résonance du carbone 13 indique, là encore,que le composé est pur . Nous avons attribué à B_r la structure du (±)menthoglycol:



ZIMMERMAN et ENGLISCH (74d) et plus récemment SHISHIBORI (77) attribuent aux cis et trans paramenthane diols-3,8 une structure pseudo-cyclique du type décalinique:

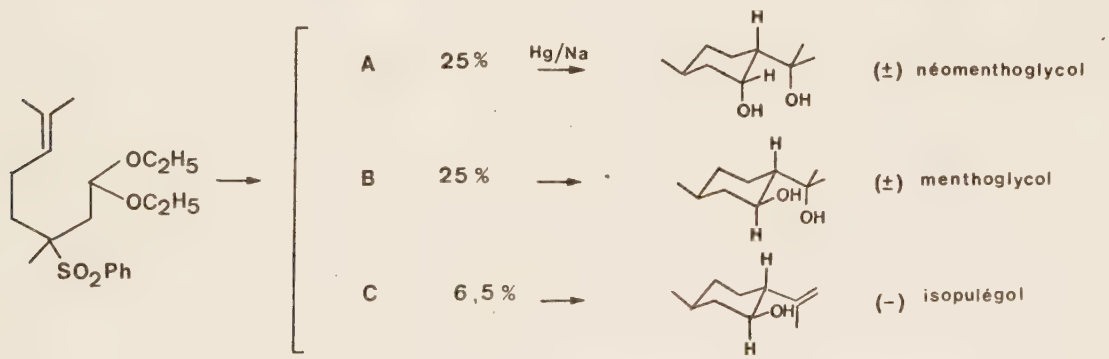


Alors que les produits de réduction A_r et B_r étaient cristallisés,celui de C,C_r,est liquide et possède une forte odeur mentholée . Si l'on en croit BASSIRI(78)cette odeur serait caractéristique de la stéréochimie du groupement hydroxyle des terpènes en C_{10} .

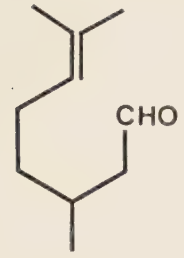
Le spectre de résonance magnétique nucléaire est identique à celui de l'isopulégol décrit par LUDIN(79) . SCHULTE-ELTE et OHLOFF(80) obtiennent par cyclisation thermique du (+)-citronellal quatre isopulégols isomères dans les proportions suivantes: Isopulégol:60% , néo-Isopulégol:20% ,iso-Isopulégol:15% et néoiso-Isopulégol : 5% (voir formules page suivante) . Le spectre de résonance du proton du composé C_r l'identifie,en particulier par le doublet de triplet correspondant à l'hydrogène porté par C_3,à l'Isopulégol . Nous n'avons pas pris le pouvoir rotatoire de C_r (l'Isopulégol est actif) .

La fragmentation de C_r en spectrographie de masse est,de même que pour A_r et B_r,analogue à celle observée par Von SYDOW(81)dans son étude systématique des alcools monoterpéniques .

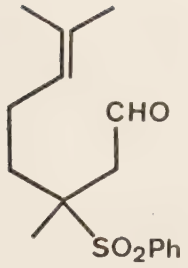
Toutefois,alors que les produits de réduction de A et B possédaient une bande alcool intense en infra-rouge,celui de C ne montre qu'une bande très faible . La confirmation de structure nécessitait la synthèse de l'Isopulégol authentique . Des auteurs japonais(82)signalent la possibilité d'obtention de cet alcool par cyclisation du citronellal à l'aide d'acide borique . L'application de cette technique conduit, après des séparations soignées,à 10% de néo-Isopulégol puis 10% d' Isopulégol identique au composé C_r . Nous pouvons donc résumer la cyclisation du phénylsulfonyl-3 citronellal par le schéma suivant :



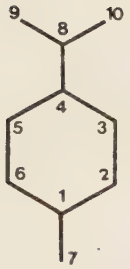
Bien que connaissant la structure et la stéréochimie des produits de réduction de A , B et C,il semble délicat d'attribuer une stéréochimie aux trois composés eux-mêmes . En effet si A et C semblent uniques par les techniques d'analyse classiques,le composé B apparaît comme un mélange d'isomères par résonance du carbone 13;il s'agit vraisemblablement des deux épimères sur le carbone C_1 . Nous pouvons donc admettre que la réduction à l'amalgame de sodium n'offre aucun caractère de stéréospécificité et nous ne pouvons attribuer aux composés A , B et C que des structures partiellement résolues (voir structures page suivante) .



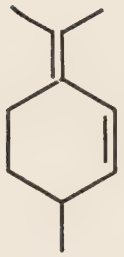
citronellal



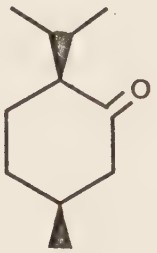
8Cf



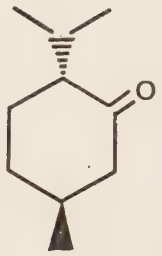
p- menthane



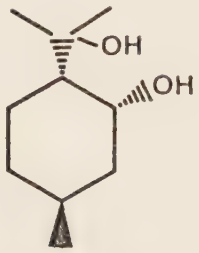
p- menthadiène -2,4(8)



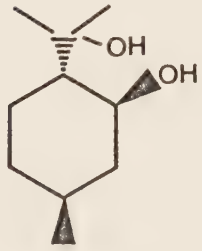
menthone



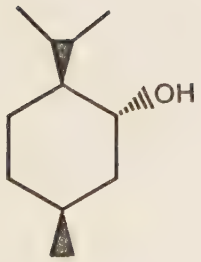
isomenthone



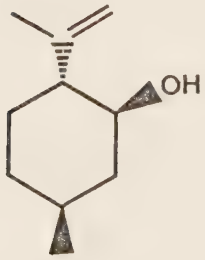
néomenthoglycol A_r



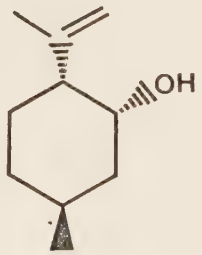
menthoglycol B_r



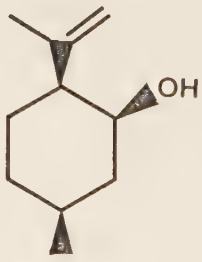
Néoisolsopulégol



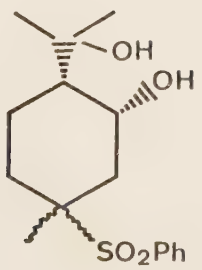
Isopulégol C_r



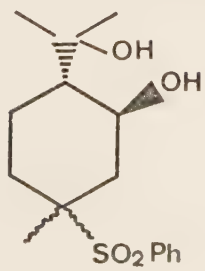
Néolsopulégol



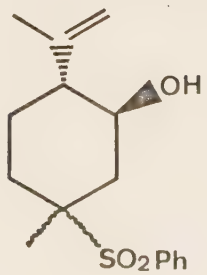
isolsopulégol



A



B



C

PARTIE EXPERIMENTALE

Remarques générales

Les réactions de carbanions de sulfones sont effectuées sous atmosphère d'azote dans du tétrahydrofuranne (THF) distillé sur le radical anion de la benzophénone sous atmosphère inerte .

La solution hexanique de n-butyllithium (n-BuLi) est titrée lors de l'ouverture selon la technique utilisée par WHITESIDES(83) .

Les solvants usuels sont distillés sur anhydride phosphorique (hexane,cyclohexane,benzène) ou sur hydrure de calcium (chlorure de méthylène).Le diméthylformamide(DMF) est distillé deux fois sur P_2O_5 .

L'hexaméthylphosphoramide (HMPT) est distillé deux fois sur hydrure de sodium sous le meilleur vide possible .

L'éthanol et le méthanol sont distillés sur magnésium,l'ethylèneglycol sur sodium .

Les réductions à l'amalgame de sodium à 6% (84) sont effectuées sous azote dans le méthanol anhydre .

Les chromatographies sur couches minces (CCM) ou sur couches épaisses (CCE) sont faites sur silice avec le mélange éluant cyclohexane-chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (50:50:10),sauf indications contraires .

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) sont effectués sur VARIAN A 60 pour les spectres à 60 MHz et sur BRUCKER WH 90 pour ceux à 90 MHz et les spectres de carbone 13 (22,63 MHz) . Dans tous les cas le solvant est le chloroforme deutérié,la référence interne étant le tétraméthylsilane (δ=0ppm). Les déplacements chimiques en carbone 13 sont calculés par rapport à la raie centrale du chloroforme deutérié (76,9ppm) .

Les spectres infrarouge (IR) sont enregistrés sur PERKIN-ELMER 457 ; les spectres de masse sont effectués sur VARIAN CH 7 pour les produits purs et sur MAT 111 pour les couplages chromatographie-masse .

Les chromatographies en phase vapeur (CPV) sont faites sur GIRDEL 75 FS 1 .

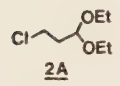
Enfin les analyses,faites par le service de microanalyse du CNRS,dont les résultats sont indiqués (formule brute)dans le protocole expérimental,sont vérifiées à moins de 0,5% .

A SYNTHESE DES SULFONES 6

I- Phenylsulfonyl-3propionaldéhyde diéthylacétal 6A

1) Chloro-3propionaldéhyde diéthylacétal 2A (42a)

La préparation en deux étapes décrite par G.POULAIN (85) n'a pu être reproduite . 360 cm^3 d'alcool éthylique anhydre sont saturé à 0° d'acide chlorhydrique sec . On ajoute ensuite goutte à goutte 3 moles(168 g)d'acroléine fraichemement distillée.L'addition terminée on laisse reposer une heure,décante la phase organique inférieure qu'on neutralise au bicarbonate de sodium sec ,lave deux fois à l'eau permutée glacée et sèche sur carbonate de potassium.Après filtration,deux distillations consécutives permettent de recueillir 153g(0,92mole soit 34%) d'un liquide incolore : Eb_{25mm}=82° (litt:58-62°/8mm) .



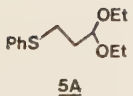
2A

CPV : FFAP 5% 100° un pic

RMN : 4,7ppm triplet (H acétalique) J=6Hz
3,9 à 3,4ppm multiplet 6H (CH_2 éthoxy , CH_2Cl)
2ppm quadruplet 2H (méthylène) J=6Hz
1,2ppm triplet 6H (méthyles)J=7Hz

2) Phénylthio-3 propionaldéhyde diéthylacétal 5A

A une suspension de 5,8g (0,121 mole) d'hydrure de sodium (en dispersion à 50% dans la graisse) dans 90cm^3 de DMF anhydre,on ajoute,à 0° et sous azote,13,2g (0,12 mole) de thiophénol dans 25 cm^3 de DMF en 90 mn . A la fin de l'addition on laisse remonter la température à 25°,agite une heure,puis,lorsque le dégagement d'hydrogène n'est plus visible,refroidit à nouveau pour ajouter 20g (0,12 mole) de chloro-3propionaldéhyde diéthylacétal goutte à goutte . On agite deux heures supplémentaires,verse dans l'eau glacée,extrait au chlorure de méthylène,lave au bicarbonate de sodium saturé puis à l'eau et sèche sur carbonate de sodium . On isole par distillation 23g (80%) du sulfure attendu : $Eb_{0,08mm}$=110° n_D^{22}=1,5217



5A

CPV : FFAP 5% 220° un pic

IR : 1125(TF),1060(TF) = C-O
740(m-F) = C-S

RMN : 7,3ppm multiplet 5H
4,66ppm triplet (H acétalique) J=6Hz
3,9 à 3,3ppm massif 4H (CH_2 éthoxy)
3ppm multiplet 2H (CH_2-S)
2ppm massif 2H (méthylène)
1,2ppm triplet 6H (méthyles)

Masse :pic parent P=M=240

Analyse : $C_{13}H_{20}O_2S$

3) Phénylsulfonyl-3propionaldéhyde diéthylacétal 6A

3a- Addition du phénylsulfinate de sodium sur le chloroacétal 2A

1,64g de phénylsulfinate de sodium (10 mmoles) et 1,8g de chloroacétal (10,8 mmoles) sont chauffés à 110° sous argon dans 50cm^3 de DMF contenant 216mg de carbonate de sodium .Après 20h,on constate (CCM) la présence de sulfone. La purification de cette dernière s'est avérée impossible par distillation du fait de sa décomposition . Il nous a semblé préférable de passer par le sulfure dont la purification par distillation est aisée .

3b- Oxydation du sulfure 5A

* Par l'eau oxygénée dans l'acide acétique (86)

3,05g de sulfure (13,3mmoles) dans 6,7cm^3 d'acide acétique et 6,7cm^3 d'anhydride acétique sont refroidis à 0° . On y ajoute goutte à goutte 3,6cm^3 d'eau oxygénée à 30% . Après trois jours d'agitation le solvant est évaporé sous vide . L'oxydation a bien eu lieu,mais il y a eu hydrolyse partielle de l'acétal .

* Par le métaperiodate de sodium

2,4g (10 mmoles) de sulfure dans 60cm^3 du mélange méthanol-eau (4:1) sont portés à reflux en présence de 20 mmoles de métaperiodate de sodium ($NaIO_4$) . Après 8h le méthanol est distillé à volume constant (addition d'eau) et le résidu extrait . Outre le fait qu'il est apparu de l'iode,phénomène anormal,le mélange obtenu ne contient pas la sulfone attendue mais des produits de dégradation .

* Par l'eau oxygénée en milieu basique (87)

2,4g (10mmoles) de sulfure dans 25cm^3 d'éthanol sont traités à 0° par 3 équivalents d'eau oxygénée à 30%;on ajoute ensuite 0,3 cm^3 de soude 6N . Après 32h d'agitation à 25° on extrait au chlorure de méthylène et sèche sur carbonate de sodium . Le rendement en sulfone est quantitatif mais on note la présence d'une impureté en CCM .

* Par l'eau oxygénée en présence de molybdate d'ammonium (88)

A 1,2g de sulfure (5mmoles) dans 25cm^3 de méthanol on ajoute à 0° une solution de 550mg de molybdate d'ammonium dans 10,5 cm^3 d'eau oxygénée à 30% . Après 90h d'agitation à 25°,on verse le mélange dans 35 cm^3 d'une solution saturée fraîche de sulfate ferreux . Après extraction on récupère quantitativement la sulfone correspondante pure en CCM .

* Par l'eau de javel (89)

Cette méthode simple s'est révélée être la meilleure.:12g de sulfure (50 mmoles) dans 300 cm^3 d'hypochlorite de sodium 48° Chl. et 700 cm^3 d'eau (solution 1,25 M en ClONa) contenant 2,3g de carbonate de sodium sont agités 24h à 25° . Après extraction au chlorure de méthylène et traitement au charbon végétal on isole 13,5g (99%) d'une huile visqueuse,pratiquement incolore,pure en CCM .

$$n_D^{21} = 1,5111$$

Dinitrophénylhydrazone: F=203-4° ($C_{15}H_{14}O_6N_4S$) la littérature (90) donne 195° pour le même dérivé obtenu par réarrangement de la benzhydrazone du phé-

-nylsulfonyl-3propionaldéhyde.

IR : 1300,1150 et 1070 (TF) $-SO_2-$ et C-O

RMN : 8 à 7,5ppm massif 5H répartis en 2+3
4,56ppm triplet (H acétalique) J=5Hz
3,8 à 3,1ppm multiplet 6H (CH_2O et CH_2SO_2)
2,2 à 1,8ppm massif 2H (méthylène central)
1,2ppm triplet 6H (J=7Hz)

Masse : m/e=P=272 , 243($P-C_2H_5$) , 227($P-C_2H_5O$) , 103($CH(OEt)_2$)

Analyse : $C_{13}H_{20}O_4S$

II - Phénylsulfonyl-4 butanone-2 éthylène acétal 6B

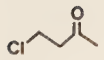
1) Voie A (chlorocétone,chloroacétal,sulfone acétal).

1a- Chloro-4 butanone-2 (42c,91)

300g de méthylvinylcétone (4,3 moles) fraîchement distillée et refroidie vers -30° sont traités par un courant de HCl sec de telle sorte que la température du mélange réactionnel n'excède pas 0° . Lorsque l'absorption de gaz est terminée,on laisse le mélange revenir à température ambiante (1h),verse dans l'eau glacée,neutralise à la soude diluée et extrait soigneusement à l'éther . La phase organique lavée à l'eau est séchée sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant sous vide,on récupère par distillation (Eb_{15mm}=54°) 318g (68%) de chlorocétone .

IR : 1720 (TF)

RMN : 3,75ppm triplet dissymétrique 2H (CH_2Cl)
2,9ppm triplet symétrique du précédent 2H
2,2ppm singulet 3H

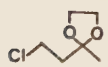


1b- Chloro-4 butanone-2éthylène acétal 2B (92)

106,5g (1mole) de chloro-4butanone-2 dans 500cm^3 de benzène anhydre contenant 100g de glycol (1,61mole) et 600mg d'acide p-toluènesulfonique sont reflués 18h en séparant l'eau formée à l'aide d'un piège Dean-Stark;après évaporation du benzène,le résidu est repris à l'éther . La phase organique est lavée au bicarbonate de sodium,par une solution saturée de chlorure de calcium (pour ôter le glycol en excès) puis à l'eau ;après séchage sur carbonate de sodium,la distillation (Eb_{20mm}=73°) fournit 82,8g (55%) de l'acétal attendu:

IR : disparition de la bande carbonyle

RMN : 3,97ppm singulet 4H (CH_2 du dioxolane)
3,6ppm multiplet 2H (CH_2Cl)
2,16ppm multiplet 2H
1,37ppm singulet 3H

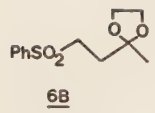


2B

1c- Phénylsulfonyl-4 butanone-2 éthylène acétal 6B

40g de benzènesulfinate de sodium dihydrate (0,2 mole) dans 100 cm^3 de DMF sont portés à 110° durant 10h en présence de 22,6g (0,15 mole) de la chlorocétone acétalisée sous argon . Le mélange refroidi est versé dans un grand volume d'eau salée et extrait au chlorure de méthylène;après évaporation du solvant,la sulfone est cristallisée à froid dans un mélange éther-pentane . On récupère 19,2g (50%) de cristaux blancs F=40°

Dinitrophénylhydrazone F=168° , identique à celle obtenue par C.BLASIOLI par hydrolyse du chloro-2phénylsulfonyl-4 butène-1 .



6B

IR : 1300 et 1150 (TF)

RMN : 8 à 7,5ppm massif 5H répartis en 3+2
3,88ppm singulet 4H (CH_2 du dioxolane)
3,4 à 3ppm multiplet 2H (CH_2SO_2)
2,2 à 1,9ppm multiplet symétrique du précédent 2H
1,27ppm singulet 3H

Masse : m/e=P-CH_3=241 , 99(P-CH_3-$PhSO_2H$) ,87(CH_3-$C^{OCH_2}_{OCH_2}$=100%) , 77(C_6H_5)

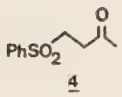
Analyse : $C_{12}H_{16}O_4S$

2) Voie B (sulfocétone,sulfoneacétal).

2a- Phénylsulfonyl-4 butanone-2 4

On agite 60h à 25° une solution de 20g de benzènesulfinate dihydrate (0,1 mole),13,6g de phosphate monopotassique (0,1 mole) et 7g de méthylvinylcétone (0,1 mole) dans 150 cm^3 d'eau . Après 60h on essore les cristaux formés et les recristallise dans l'éther . On récupère ainsi 20g (94%) de cristaux blancs F=91° ; la littérature donne F=86-88° pour le même produit obtenu par condensation du benzènesulfinate sur la chloro-4 butanone-2 (93) .

Dintrophénylhydrazone : F=168° (Analyse $C_{16}H_{16}O_6N_4S$)



4

RMN : 8,1 à 7,5ppm massif 5H .
3,4ppm centre d'un multiplet 2H (CH_2SO_2)
2,9ppm " " " 2H
2,14ppm singulet 3H

2b- Acétalisation en 6B

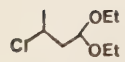
10g de sulfocétone 4 (47,2mmoles) dans 160 cm^3 de benzène anhydre sont reflués en présence de 6,2g (100mmoles) de glycol et 30mg d'acide p-toluènesulfonique durant 15h en séparant l'eau formée de façon continue . On isole ainsi 10,9g (90%)de sulfoneacétal présentant les mêmes caractéristiques que le produit obtenu par la voie A .

III - Phénylsulfonyl-3 butyraldéhyde diéthylacétal 6C

1) Voie A (par le chloroacétal)

1a- Chloro-3 butyraldéhyde diéthylacétal 2C (42b)

On sature 180 cm^3 d'alcool éthylique anhydre par de l'acide chlorhydrique sec en refroidissant le mélange par une mixture glace-sel . On y ajoute alors 30g de sulfate de magnésium et additionne goutte à goutte,en 1h30,90 cm^3 de crotonaldéhyde fraîchement distillé de telle sorte que la température du mélange n'excède pas -5° . A la fin de l'addition on décante la couche inférieure,la sèche sur sulfate de sodium,et distille une première fois à la flamme . Le distillat (Eb_{14mm}=72-74°) est mis en solution dans 1/3 de son volume d'alcool et traité à froid (glace-sel) par 15g d'hydroxyde de calcium ajouté à une vitesse telle que la température du mélange atteigne 15° au bout d'une heure . On ajoute alors de l'éther anhydre,filtre,évapore le solvant,et distille soigneusement . On recueille ainsi 46% d'acétal chloré : Eb_{13mm}=75° (litt. Eb_{12}=71°) .



2C

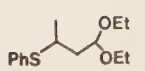
IR : 1130(TF),1060(TF),1000(F) .

RMN : 4,72ppm triplet (H acétalique) J=5,5Hz
4,13ppm hexuplet 1H J=7Hz
3,6ppm multiplet 4H (CH_2 éthoxy)
1,98ppm "triplet" dissymétrique 2H
1,51ppm doublet 3H J=7Hz
1,2ppm triplet 6H (CH_3 de l'acétal)

CPV : FFAP 5% un pic

1b- Phénylthio-3 butyraldéhyde diéthylacétal 5C

50g (0,455 mole) de thiophénol dans 100cm^3 de DMF sont ajoutés,sous azote,à une suspension de 22g d'hydrure de sodium (à 50% dans la graisse) dans 350 cm^3 de DMF refroidi à 0° . L'addition terminée (2h),on laisse remonter à température ambiante puis refroidit à 0° pour ajouter 85 cm^3(0,455 mole) d'acétal chloré 2C goutte à goutte . On chauffe 1h30 à 80° et agite 12h à 25° avant l'hydrolyse . La distillation fournit 102,6g (92%) d'un liquide incolore Eb_{10}-3 =95-100° n_D^{22}=1,5169



5C

IR : 1125(TF),1055(TF),995(F),745(F) .

RMN : 7,5 à 7,2ppm massif 5H
4,75ppm triplet (H acétalique) J=6Hz
3,9 à 3,1ppm multiplet 5H (CH_2 acétal et $CH-SO_2$)
1,9ppm multiplet 2H
1,3ppm doublet 3H J=7Hz
1,17ppm triplet 6H (CH_3 de l'acétal) J=7Hz

CPV : FFAP 5% , 220° un pic

Masse : m/e=P=254

Analyse : $C_{14}H_{22}O_2S$

1c- Phénylsulfonyl-3 butyraldéhyde diéthylacétal 6C

a) Essais de substitution de l'acétal chloré par le sulfinate

* $PhSO_2Na$ dans le DMF

3,28g (20mmoles) de benzènesulfinate de sodium dans 50 cm^3 de DMF contenant 500mg d'iodure de sodium (3,3 mmoles) et 1,9 cm^3 de 2C (10,2 mmoles) sont chauffés à 80° sous argon durant 120h . Après refroidissement,le mélange est versé dans l'eau et extrait à l'éther . Une purification (CCE) permet de récupérer 690mg de sulfone 6C ; rendement 24% .

* $PhSO_2Na$ dans le méthanol

La même expérience réitérée dans le méthanol au reflux (3 jours) ne montre aucune trace de formation de sulfone (CCM) . L'addition de HMPT (50% en volume) reste sans effet .

* $PhSO_2Na$ dans le DMF en présence de tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) (45)

A 1,64g de benzènesulfinate de sodium dans 5 cm^3 de DMF on ajoute,sous argon,100mg (130 microlitres) de TMEDA et agite 30 mn à 25°;on ajoute ensuite 0,95 cm^3 de chloro-3 butyraldéhyde diéthylacétal et agite 20h à 25° . Après ce temps aucune trace de sulfone n'est détectée;on porte le mélange 60h à 120° . Après extraction de la manière habituelle on isole en CCE 563mg (39%) du composé attendu .

* $PhSO_2N(Bu)_4$ dans le THF (44)

6,5g de bromure de tétrabutylammonium (20mmoles) et 6,56g (40mmoles)de benzène sulfinate de sodium dans 15cm^3 d'eau sont extraits par quatre fois 5cm^3 de chlorure de méthylène . On évapore le solvant et sèche le résidu par entraînement azéotropique à l'aide de benzène . Le résidu partiellement cristallisé,repris dans 50cm^3 de THF est ajouté,sous azote, à 900mg de 2C (5mmoles) dans 25cm^3 deTHF . Après 12h de reflux aucune trace de sulfone n'est décelée .

b) Oxydation du sulfure

L'oxydation du sulfure est effectuée,comme pour l'homologue inférieur,par l'eau de javel . Le rendement après purification s'élève à 80% . La sulfone se présente sous l'aspect d'une huile visqueuse légèrement jaune n_D^{21}=1,5169

Dinitrophénylhydrazone : F=154°

IR : 1300(TF),1150(TF)

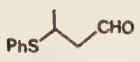
RMN : 8 à 7,5ppm (5H) ; 4,61ppm (quadrumlet 1H) ; 4 à 3ppm (massif 5H) ; 2,5 à 1,5ppm (multiplet 2H) ; 1,3ppm (doublet 3H J=7Hz) ; 1,17ppm (triplet 6H,J=7Hz)

Masse : m/e=P=286 Analyse : $C_{14}H_{22}O_4S$

2) Voie B (par le phénylthioaldéhyde)

2a- Phénylthio-3 butyraldéhyde 3C

A une solution de 14g (0,2 mole) de crotonaldéhyde et 22g (0,2 mole) de thiophénol sous azote on ajoute deux gouttes de pipéridine et agite une nuit à 25° avant de verser le mélange réactionnel dans l'éther.On lave successivement par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10%,à la saumure et sèche sur sulfate de magnésium . Par distillation (Eb_{10}-3=95-100°)on isole 29,66g (82,5%)d'un liquide incolore dont les caractéristiques suivent :



3C

IR : 2720(m,C-H aldéhydique)
1720(TF)
745(TF,C-S) , 695(F) .

RMN : 9,8ppm triplet (CHO) J=1,5Hz
7,3ppm massif 5H
3,68ppm hexuplet J=7Hz
2,6ppm multiplet complexe (CH_2-C=O) 2H
1,3ppm doublet 3H J=7Hz

Masse : m/e=P=180 ,110(PhSH=100%) ,70(P-PhSH)

Analyse : $C_{10}H_{12}OS$

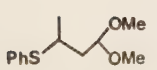
2b- Acétals du phénylthio-3butyraldéhyde

* Diéthylacétal 5C

L'acétalisation dans l'éthanol chlorhydrique (voir ci-dessous) de l'aldéhyde fournit quantitativement le diéthylacétal déjà obtenu .

* Diméthylacétal 5C"

1g (5,55mmoles) de sulfure aldéhyde dans 10cm^3 de méthanol chlorhydrique anhydre à 1% est agité à 25° . Après environ une heure on rajoute 1g de sulfate de magnésium sec et agite 12h supplémentaires . Après évaporation du solvant sous vide le résidu est repris à l'éther,lavé à la soude diluée puis à l'eau . La distillation (Eb_{10}-3=95-100°) fournit 1,18g de l'acétal attendu (94%).



5C"

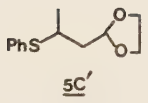
IR :2825(bande fine,C-H acétal)
1120(TF),1060(TF),745(F),690(m-F) .

RMN : 7,6 à 7,1ppm massif 5H
4,6ppm triplet (H acétalique) J=6Hz
3,27ppm singulet (CH_3O) 6H
3,3ppm hexuplet masqué par le singulet précédent
2,8ppm centre d'un multiplet complexe 2H
1,27ppm doublet 3H J=6Hz

Masse : m/e=P=226 , 196(P-CH_3OH) , 137(P-$CH_2CH(OCH_3)_2$)
109($PhS^{\oplus}$) , 75($CH(OCH_3)_2$=100%)

* Dioxolane-1,3 5C'

9g de sulfure aldéhyde (50mmoles) dans 100cm^3 de benzène anhydre contenant 30mg d'acide para-toluènesulfonique et 6,2g de glycol (100mmoles) sont reflués 24h en séparant l'eau formée à l'aide d'un piège Dean-Stark . Après évaporation du benzène on reprend l'huile restante à l'éther, lave au bicarbonate aqueux, par une solution saturée de chlorure de calcium, à la saumure puis à l'eau; après séchage la distillation (Eb_{10}-3=115°) fournit quantitativement l'acétal cyclique :



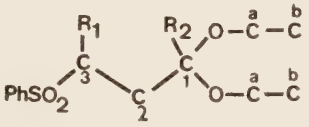
5C'

IR : 1140(TF), 1020(TF), 740(F), 690(F)

RMN : 7,35ppm centre d'un multiplet 5H
5,07ppm triplet (H acétalique) J=5Hz
3,85ppm multiplet 4H (dioxolane)
3,43ppm hexuplet 1H J=7Hz
1,9ppm multiplet complexe 2H
1,35ppm doublet 3H J=7Hz

2c- Acétals du phénylsulfonyl-3 butyraldéhyde

L'oxydation des sulfures par l'hypochlorite de sodium par la technique déjà décrite fournit quantitativement les sulfones correspondantes. Les caractéristiques RMN des sulfones 6C , 6C' , 6C" sont indiquées dans le tableau ci-après avec comparativement celles des sulfones 6A et 6B .



	R_1	R_2	Acétal
6A	H	H	diéthyl
6B	H	Me	éthylène
6C	Me	H	diéthyl
6C'	Me	H	éthylène
6C"	Me	H	diméthyl

Sulfone	Aspect	Hydrogène en C_1	Hydrogènes sur C_a	Hydrogène sur C_3 (s)	Hydrogènes sur C_2	Méthyl en C_1	Méthyl en C_3	Hydrogène sur C_b	Massif phényl
6A	liquide	4,56ppm t,J=5Hz	3,5ppm m	3,2ppm m	2ppm m	—	—	1,3ppm t,J=7Hz	8,1-7,5 en 2+3H
6B	F=40°	—	3,88 s large	3,2 m	2,1 m	1,27 s	—	—	"
6C	liquide	4,63 q	3,5 m	3,3 m	2,3 m et 1,7 m	—	1,31 d,J=7Hz	1,17 t,J=7Hz	"
6C'	F=33-4°	4,98 t,J=5Hz	3,85 s large	3,35 m	2,3 m et 1,7 m	—	1,33 d,J=7Hz	—	"
6C"	liquide	4,45 q	3,24 d, 2Hz	3,25 masqué	2,3 m et 1,7 m	—	1,27 d,J=7Hz	—	"

s : singulet . d : doublet . t : triplet . m : multiplet . q : partie de système complexe dans laquelle quatre noyaux sont non équivalents; le plus déblindé a l'aspect d'un quadruplet.

B MODES OPERATOIRES GENERAUX

Alkylation des sulfones 6 en 8

La sulfone 6,en solution 0,2M dans le THF anhydre,est traitée,sous azote à -78°,par un équivalent d'une solution de n-butyllithium dans l'hexane . Après deux heures d'agitation à 0° (le lithien cristallise dans le cas des sulfones 6A et 6B)le mélange est refroidi à -30° pour ajouter un équivalent d'halogénure d'alkyle et éventuellement 10% de HMPT (en volume) . Après 6 à 8h d'agitation à 25° on hydrolyse à froid par une solution saturée de chlorure d'ammonium . Après extraction à l'éther, la phase organique,lavée à neutralité,est séchée sur carbonate de sodium .

Réduction des sulfones 8 en acétals 9

1 mole de sulfone 8,en solution 0,25M dans le méthanol anhydre,est traitée à 0° par quatre atomes-grammes de sodium sous forme d'amalgame à 6% . Après une nuit d'agitation à 25°, la solution est versée dans le chlorure d'ammonium (le mercure métallique se sépare par décantation),extraite à l'éther et séchée sur carbonate de sodium .

Hydrolyse des acétals 8 en 11 ou 9 en 10 (62)

Le composé 8 ou 9 est mis en suspension dans cinq fois son poids d'eau;on ajoute alors la quantité d'acétone nécessaire à l'obtention d'une solution homogène, puis une petite quantité d'acide oxalique (70mg par mmole de produit) . Après 3h de reflux la solution est versée dans l'éther;on lave plusieurs fois par de petites quantités d'eau et sèche sur sulfate de magnésium .

Elimination en dérivé insaturé 12

a) La sulfone 11 en solution 0,07M dans l'alcool éthylique est traitée par trois équivalents (trois moles par mole) de carbonate de sodium sec à 20° durant 4h . On verse dans le chlorure d'ammonium,extrait à l'éther et sèche sur sulfate de magnésium .

b) La sulfone aldéhyde 11,en solution environ 0,1M dans le benzène,est traitée à 25° par un équivalent de triéthylamine durant 5 à 10h . Le produit 12 est isolé comme ci-dessus .

Alkylation de sulfones par le bromo-2 acétaldéhyde éthylèneacétal

A une solution 0,2M de sulfone hydrocarbonée dans le THF anhydre,on ajoute à -78° sous atmosphère d'azote un équivalent d'une solution de n-butyllithium dans l'hexane . Après deux heures d'agitation à 0°,on ajoute à -30° un équivalent d'acétal α-bromé et aussitôt 10% de HMPT (en volume) . On laisse remonter à 25° puis porte au reflux durant environ 5h . Après refroidissement,la solution hydrolysée au chlorure d'ammonium est extraite à l'éther . La phase organique,abondamment lavée à l'eau,est séchée sur carbonate de sodium .

C REACTIONS DES SULFONES ACETALS

I- Phénylsulfonyl-3propionaldéhyde diéthylacétal 6A

1) Nonanal , Nonèn-2 al

1a- Phénylsulfonyl-3 nonanal diéthylacétal 8Aa

600mg (2,2mmoles) de sulfone 6A lithiée sont traitées par 363mg (2,2mmoles) de bromure d'hexyle.Le mélange obtenu est purifié sur alumine (CCE);on isole ainsi 585mg d'un liquide visqueux (Rdt:75%) .

IR : 1300(TF),1150(TF)

RMN : 8-7,5ppm massif 5H
4,65ppm triplet mal résolu (H acétalique)
3,8-3ppm multiplet 5H (CH_2O et $CHSO_2$)
2,4-0,8ppm massif 21H

Masse : m/e=P=356,327(P-C_2H_5),311(P-C_2H_5O),281(P-C_4H_9O),103(CH^{OEt}_{OEt}=100%).

Dinitrophénylhydrazone : F=126° (DNP du nonèn-2al(50)=126°)

1b- Nonanal diéthylacétal 9Aa par réduction de 8Aa

390mg de la sulfone précédente(1,1mmoles) traités par 2g($5,2.10^{-3}$ at.g.)d'amalgame de sodium à 6% dans le méthanol fournissent 221mg (93%) d'acétal en C_9.

IR : disparition des bandes sulfone

RMN : 4,5ppm triplet grossier(H acétalique)
3,9-3,2ppm multiplet 4H(méthylènes de l'acétal)
1,7-0,8ppm massif 23H (triplet discernable à 1,18ppm)

Masse : m/e=P=216

La dinitrophénylhydrazone est obtenue avec un rendement de 66%: F=100° litt(49)=100°

1c- Phénylsulfonyl-3 nonanal 11Aa par hydrolyse de 8Aa

* Acide oxalique(62)

200mg de sulfone 8Aa (0,56mmole)traités par 40mg d'acide oxalique au reflux de l'acétone aqueuse donnent 138mg(88%) de sulfone aldéhyde.

IR : 2720(f) C-H aldéhyde;1720(TF) C=O ; 1680(tf) traces de produit insaturé ;1300(TF) SO_2; 1140(TF) SO_2

RMN : 9,77ppm triplet (CHO)
8-7,6ppm massif 5H
3,7ppm massif ($CHSO_2$)
2,9ppm multiplet 2H (CH_2CHO)
2-0,8ppm massif 13H

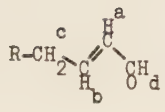
* Acide formique(63)

108mg(0,304mmole) de sulfone acétal dans $1cm^3$ d'acide formique sont agités 1h à 60° sous azote.On verse le mélange refroidi dans l'eau,extrait au chloroforme,lave à neutralité et sèche

sur sulfate de magnésium.On récupère 71mg (83%) de sulfone aldéhyde identique à la précédente.

1d- Nonèn-2 al 12Aa par élimination de 11Aa

Après traitement de 100mg de sulfone aldéhyde(0,355mmole)dans 5cm^3 d'éthanol par 106mg(1mmole) de carbonate durant 4h,on isole 49,5mg (100%) d'un composé d'odeur forte



IR : disparition des bandes sulfone;2715(tf) CH aldéhyde ;1685(TF) C=O; 1635(F) C=C;970(m) CH double liaison trans .

RMN : 9,55ppm doublet (CHO) J=8Hz
6,91ppm doublet de triplet (H_b) J_{ab}=16Hz,J_{bc}=6,5Hz trans pur
6,12ppm quatre triplets (H_a) (J_{ab}=16Hz,J_{ad}=8Hz,J_{ac}=1Hz)
2,6-2,1ppm massif 2H
1,8-0,8ppm massif 11H

Semicarbazone F=160° litt(51): F=165°

2) Phényl-4 butanal , phényl-4 butèn-2al

2a- Phényl-4 phénylsulfonyl-3 butyraldéhyde diéthylacétal 8Ab

600mg de sulfone 6A(2,2mmoles) lithiée traités par 279mg(2,2mmoles) de chlorure de benzyle fournissent,après CCE(alumine),650mg(81%) d'huile visqueuse légèrement colorée

IR : 1300(TF),1150(TF),1060(F)

RMN : 8-7,5ppm massif 5H ($PhSO_2$)
7,2ppm singulet 5H (phényle)
4,33ppm triplet (H acétalique)
3,9-1,6ppm suite de multiplets 9H(méthylènes+$CHSO_2$)
1,02ppm triplet dédoublé 6H J=7 et 1,5Hz

Masse : m/e=P=362;333(P-C_2H_5);317(P-C_2H_5O);103($C\overset{OEt}{\underset{OEt}{H}}$=100%)

2b- Phényl-4 butyraldéhyde diéthylacétal 9Ab par réduction de 8Ab

362mg(1mmole) de sulfone 8Ab fournissent après réduction 200mg(90%) de liquide incolore

IR : disparition des bandes sulfone,1120(TF),1055(TF)

RMN : 7,20ppm singulet 5H
4,5ppm triplet 1H acétalique
3,6ppm multiplet 4H (éthoxy)
2,65ppm massif 2H ($PhCH_2$)
1,7ppm massif 4H
1,17ppm triplet 6H (J=7Hz)

Masse : m/e=P=222,176(P-C_2H_5OH),131(P-C_2H_5OH-C_2H_5O),104(pic de base)

2c- Phényl-4 butyraldéhyde 10Ab par hydrolyse de 9Ab

200mg(0,9mmole) du composé précédent traités par l'acide oxalique donnent 104mg(78%) de l'aldéhyde 10Ab

IR : 2710 CH aldéhyde, 1720 C=O

RMN : 9,73ppm triplet (CHO)
7,22ppm singulet 5H (C_6H_5)
3-1,5ppm massif 6H

Dinitrophénylhydrazone F=112-3° (litt(49)=112-3°)
masse du dérivé m/e=P=328

2d- Phényl-4phénylsulfonyl-3 butyraldéhyde 11Ab

1g de sulfone 8Ab(2,76mmoles) est refluë 4h avec 200mg d'acide oxalique dans l'acétone aqueuse. On récupère 785mg(99%) d'un liquide d'odeur forte contenant un peu de produit insaturé 12Ab

IR : 2730 CH aldéhyde, 1720(TF), faible bande à 1680,1300(TF),1150(TF) et 1080(F)

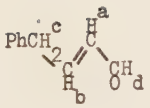
RMN : 9,45ppm triplet H de l'aldéhyde
8-7,5ppm massif 5H ($PhSO_2$)
7,2ppm 5H(phényle)
4,1ppm multiplet large ($CHSO_2$)
3,7-2,3ppm multiplets 4H

2e- Phényl-4 butèn-2 al 12Ab

* Un essai d'élimination dans le mélange dioxanne-eau-carbonate de sodium a donné un mélange de produits d'aldolisation,de produit inchangé et des traces d'aldéhyde insaturé .

* 240mg(0,835mmole) de sulfone aldéhyde 11Ab traités par 2mmoles de carbonate dans l'alcool fournissent 62mg(43%) d'aldéhyde éthylénique conjugué

IR :2710(f) CH aldéhyde,1685(TF) C=O,1635(m)C=C,975(m) CH double liaison trans



RMN : 9,55ppm doublet 1H (J=7,5Hz)
7,2ppm massif 5H (phényle)
6,98ppm H_b doublet de triplet (J_{ab}=16Hz,J_{bc}=6,5Hz) structure trans
6,1ppm quatre triplets H_a (Jad=7,5Hz,J_{ac}=1Hz)
3,65ppm doublet de doublet (6,5 et 1Hz)

Semicarbazone F=205° (litt(49):210°)
masse du dérivé : m/e=P=203

3) Méthyl-4 pentanal , méthyl-4 pentèn-2 al

3a- Méthyl-4 phénylsulfonyl-3 pentanal diéthylacétal 8Ac

A 2,4g(8,8mmoles) de sulfone 8A lithiée on ajoute 1,19g de bromure d'isopropyle puis, après 9h, comme la condensation n'a pas eu lieu,1cm^3 de HMPT.On isole 60h plus tard (CCE alumine) 30% de sulfone inchangée et 1,16g(42%) de produit d'alkylation.
L'addition de 3cm^3 de HMPT aussitôt après l'addition du bromure permet de monter le rendement à 52%.En remplaçant dans les conditions précédentes le bromure d'isopropyle par l'iodure le rendement atteint 61% (on récupère 28% de sulfone inchangée).

RMN : 8-7,5ppm massif 5H
4,53ppm "quadruplet" partie de système complexe(H acétalique)
3,5ppm massif 5H (CH_2O et $CHSO_2$)
2,1ppm massif 3H (H isopropyle et méthylène)
1,13ppm triplet 6H (J=7Hz)
1,01ppm doublet dédoublé(2méthyles non équivalents)

Masse : m/e=P=314,285(P-C_2H_5),269(P-C_2H_5O),127(P-$PhSO_2H$-C_2H_5O),103($CH(OEt)_2$=100%)

3b- Méthyl-4 pentanal diéthylacétal 9Ac par réduction de 8Ac

A partir de 1g de sulfone(3,18mmoles) traité par 5,72g($1,5.10^{-2}$at-g.) d'amalgame dans le méthanol on récupère 530mg(96%) d'huile incolore

IR : disparition des bandes sulfone, 1120(TF),1060(TF)

RMN : 4,47ppm triplet(H acétalique)
3,6ppm multiplet 4H (CH_2O)
1,9-1,3ppm massif masqué 5H
1,18ppm triplet 6H
0,9ppm doublet 6H

Masse : m/e=P=174

3c- Méthyl-4 pentanal 10Ac par hydrolyse de 9Ac

300mg(1,72mmoles)d'acétal 9Ac hydrolysés par 125mg d'acide oxalique dans l'acétone aqueuse fournissent 161mg (94%) d'aldéhyde

IR : 2710 CH aldéhyde,1720(TF) C=O

RMN : 9,8ppm triplet (CHO) J=1,5Hz
2,4ppm massif CH_2CO
1,8-0,7ppm massif 3H
0,9ppm doublet J=5Hz(isopropyle)

Dinitrophénylhydrazone F=99° (litt(49):99°)

3d- Méthyl-4 phénylsulfonyl-3 pentanal 11Ac par hydrolyse de 8Ac

Après hydrolyse de 700mg de sulfone(2,23mmoles)on isole 493mg(92%) de sulfone aldéhyde contenant déjà des traces d'aldéhyde insaturé

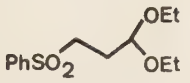
IR : 2730 CH aldéhyde,1725(TF),très légère bande à 1680,1300 et 1150(TF)

RMN : 9,7ppm triplet (CHO) J=1Hz
8-7,5ppm massif 5H
3,7ppm massif $CHSO_2$
3,1-2,1ppm multiplet 3H (H isopropylique,CH_2CO)
0,97ppm doublet de doublet 6H (méthyles non équivalents:6,5 et 5Hz)

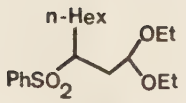
3e- Méthyl-4 pentèn-2 al 12Ac par élimination de 11Ac

* Le traitement au carbonate dans l'alcool conduit à un mélange dont on n'a rien pu isoler

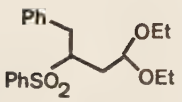
DERIVES DE LA SULFONE 6A



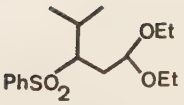
6A



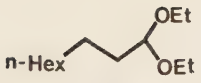
8Aa



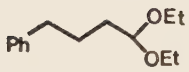
8Ab



8Ac

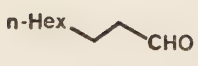


9Aa



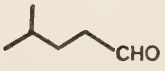
9Ab

9Ac

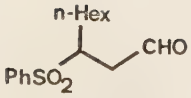


10Aa

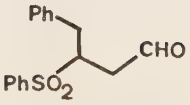
10Ab



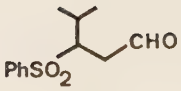
10Ac



11Aa

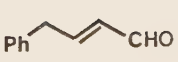


11Ab



11Ac

12Aa



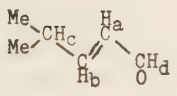
12Ab

12Ac

ressemblant à un aldéhyde insaturé .

* 253mg(1,05mmoles)de sulfone aldéhyde dans 15cm^3 d'éther de pétrole(milieu hétérogène)sont agités 6h avec un équivalent de triéthylamine.Les 100mg de produit brut obtenus fournissent,aprés purification(CCE),32mg(32%)d'aldéhyde éthylénique;le reste ne migre pas.

* 526mg(2,18mmoles)de la même sulfone aldéhyde dans 30cm^3 de benzène(milieu homogène)sont traités par un équivalent de triéthylamine durant 12h.Le résultat purifié(CCE)fournit 60mg(30%) d'aldéhyde 12Ac.



IR : 2740 CH aldéhyde,1690 C=O,1630 C=C,970 CH double liaison trans

RMN : 9,65ppm doublet(CHO) J=7,5Hz
6,82ppm doublet de doublet H_b (J_{ab}=16Hz,J_{bc}=6Hz)
6,05ppm quatre doublets H_a (J_{ad}=7,5Hz , J_{ac}=1,5Hz)
2,6ppm multiplet H_c
1,17ppm doublet 6H (J=6Hz)

Semicarbazone F=182° (litt(49):175°)
masse du dérivé : m/e=P=155

II- Phénylsulfonyl-4 butanone-2 éthylèneacétal 6B

1) Décanone-2 , décèn-3 one-2

1a- Phénylsulfonyl-4 décanone-2 éthylèneacétal 8Ba

A 5,12g(20mmoles) de sulfone 6B lithiée on ajoute 3,38g(20,5mmoles) de bromure d'hexyle et agite 8h à 25°.On sépare(CCE alumine)11% de sulfone inchangée et 70% de sulfone alkylée

IR : 1300(TF),1150(TF),1040(F)
RMN : 8-7,5ppm massif 5H
3,85ppm singulet massif 4H(dioxolane)
3,2ppm massif 1H($CHSO_2$)
2,5-0,8ppm massif 18H(dont un singulet 1,25ppm 3H)
Masse : m/e=P-CH_3=325,199(P-$PhSO_2$),183(P-$PhSO_2$-CH_3), 87(CH_3-$C^{OCH_2}_{OCH_2}$=100%)

1b- Décanone-2 éthylèneacétal 9Ba par réduction de 8Ba

900mg(2,65mmoles) de produit d'alkylation réduits à l'amalgame fournissent 524mg(99%) d'acétal

IR : disparition des bandes sulfone
RMN : 3,9ppm singulet 4H(dioxolane)
1,7-0,8ppm massif 20H dont un singulet à 1,27ppm
Masse :m/e=P-CH_3=185

1c- Décanone-2 10Ba par hydrolyse de 9Ba

424mg d'acétal de la décanone-2 sont hydrolysés dans les conditions habituelles.On isole 306mg (96%) de cétone

IR : 1710 C=O
RMN : 2,4ppm 2H (CH_2CO) massif
2,12ppm singulet 3H
1,7-0,8ppm massif 15H(singulet large à 1,28ppm)

Semicarbazone F=121° (litt(49):124°)
masse du dérivé m/e=P=213

1d- Phénylsulfonyl-4 décanone-2 11Ba par hydrolyse de 8Ba

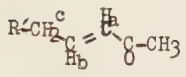
L'hydrolyse par l'acide oxalique effectuée sur 1,05g(3,1mmoles)fournit 825mg(90%) de sulfocétone

IR : 1720(TF),1300(TF),1145(TF),1080(F)

RMN : 8-7,5ppm massif 5H
3,8ppm massif $CHSO_2$
3,4-2,3ppm multiplet complexe CH_2CO
2,12ppm singulet 3H
2-0,8ppm massif 13H

1e- Décèn-3 one-2 12Ba par élimination de 11Ba

580mg(1,95mmoles) de sulfocétone sont traités par le carbonate de sodium dans l'alcool.On récupère,outre 109mg(19%)de sulfone inchangée,226mg(76%)du produit d'élimination(conversion 76%, rendement 94%)



IR :1670(TF),1620 C=C 975(m) CH liaison trans

RMN : 6,85ppm H_b doublet de triplet (J_{ab}=16Hz , J_{bc}=6,5Hz)
6,06ppm H_a doublet de triplet (J_{ac}=1Hz)
2,3-2ppm massif $CH_2C=C$
2,22ppm singulet 3H
1,5-0,8ppm massif 11H

Masse :m/e=P-CH_3=139,97(P-C_3H_7+H),69(P-C_5H_{11}+H),43(CH_3CO=100%)

Dinitrophénylhydrazone F=78° (litt(53)=75°)
masse du dérivé m/e=P=334

2) Heptèn-3 one-2

L'alkylation,effectuée par C.BLASIOLI,a fournit 100% d'un mélange des sulfocétones alkylée et non alkylée après hydrolyse de l'acétal.

2a- Phénylsulfonyl-4 heptanone-2 11Bd

Après séparation(CCE)du produit d'alkylation,on isole un solide blanc(66%)qui est recristallisé dans l'éther F=69°

IR :1710(TF),1300(TF),1150(TF)

RMN : 8-7,5ppm massif 5H
3,8ppm massif $CHSO_2$
3,4-2,2ppm multiplet CH_2CO
2,17ppm singulet 3H
1,8-0,7ppm massif 7H

2b- Heptèn-3one-2 12Bd par élimination de 11Bd

Après traitement de 1g de sulfocétone 11Bd par le carbonate dans l'alcool on récupère 441mg (100%) de cétone éthylénique

IR : 1670(TF),1620(F) C=C,980(m) CH liaison trans

RMN : 6,86ppm H_b doublet de triplet (J_{ab}=16Hz,J_{bc}=6,5Hz)

6,06ppm doublet de triplet H_a (J_{ac}=1Hz)
2,22ppm singulet 3H
2,2ppm massif $CH_2C{=}C$
1,8-1,1ppm multiplet symétrique 2H
1,1-0,8ppm triplet grossier 3H

Semicarbazone F=123° (litt(54)=124°)

3) Phényl-5 pentanone-2 , phényl-5 pentènones-2

3a- Phényl-5 phénylsulfonyl-4 pentanone-2 éthylène acétal 8Bb

* 5,12g(20mmoles)de sulfone et 2,53g(20mmoles)de chlorure de benzyle permettent d'isoler 6,23g (90%) de cristaux blancs F=67°

* La même expérience réitérée sur 0,1mole fournit par cristallisation du mélange brut 76% du même composé

IR : 1300(TF),1145(TF)

RMN :8-7,4ppm massif 5H
7,15ppm singulet 5H
3,7ppm multiplet 4H (dioxolane)
3,4-1,5ppm suite de multiplets complexes 5H
1,18ppm singulet 3H

Masse :m/e=331($P-CH_3$),205($P-PhSO_2$),87($CH_3-C<^{OCH_2}_{OCH_2}$=100%)

Analyse :$C_{19}H_{22}O_4S$

3b- Phényl-5 pentanone-2 éthylène acétal 9Bb par réduction de 8Bb

La réduction effectuée sur 1,02g(2,94mmoles)fournit 603mg(99%) de l'acétal attendu

IR :disparition des bandes-SO_2-

RMN :7,17ppm singulet 5H
3,82ppm singulet 4H(dioxolane)
2,6ppm massif 2H (CH_2Ph)
1,7ppm multiplet 4H
1,25ppm singulet 3H

3c- Phényl-5pentanone-2 10Bb

L'hydrolyse par l'acide oxalique des 603mg obtenus fournit quantitativement la cétone cherchée(479mg=100%)

IR : 1710(TF)

RMN :7,17ppm singulet 5H
2,4ppm centre d'un multiplet 4H(CH_2CO et CH_2Ph)
2ppm singulet 3H
2,1-1,7ppm massif 2H

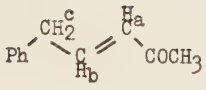
Semicarbazone F=133° (litt(51)=130°)

Les deux expériences précédentes réitérées sur 38mmoles donnent par distillation($Eb_{0,6}$=79°) le même composé avec un rendement global de 88%.

3d- Phényl-5 phénylsulfonyl-4 pentanone-2 11Bb par hydrolyse de 8Bb

3g de sulfone acétal dans le mélange acétone-eau sont reflués avec 625mg d'acide oxalique. On sépare(CCE) deux composésdans l'ordre décroissant d'élution:

- Zone supérieure:144mg(12%) de phényl-5pentèn-3one-2 12Bb



IR :1670(TF),1620(F),980(m)

RMN : 7,2ppm massif 5H
7,05ppm H_b doublet de triplet (J_{ab}=16Hz , J_{bc}=6,5Hz)
6,05ppm H_a doublet de triplet (J_{ac}=1,5Hz)
3,5ppm $2H_c$ doublet de doublet (J_{bc}=6,5Hz , J_{ac}=1,5Hz)
2,15ppm singulet 3H

- Zone inférieure :2,1g (80%) de la sulfocétone attendue

IR :1720(TF),1300(TF),1150(TF),1080(F)

RMN : 8-7,5ppm massif 5H($PhSO_2$)
7,2ppm massif 5H
4,12ppm multiplet large $CHSO_2$
3,9-2,2ppm multiplets complexes 4H
1,97ppm singulet 3H

3e- Phényl-5 penténones-2

* L'élimination de 1,75g(5,8mmoles) de la sulfone 11Bb dans les conditions habituelles fournit 60% d'un mélange 50/50 de cétones α et β-éthyléniques.

* La même expérience effectuée sur 38mmoles avec un seul équivalent de carbonate dans l'alcool au reflux durant 4h conduit après distillation ($Eb_{0,5}$=106°) à 67% d'un mélange 75/25 des mêmes cétones

IR : 1715 et 1670 ,1620 C=C

RMN	Cétone α-éthylénique	Cétone β-éthylénique
$-CH_2-$	3,5ppm doublet de doublet 6,5 et 1,5Hz	3,3ppm doublet 6Hz
CH_3	2,15ppm	2,1ppm

4) Méthyl-5 hexanone-2 , méthyl-5 hexén-3one-2

4a- Méthyl-5 phénylsulfonyl-4 hexanone-2 éthylèneacétal 8Bc

5,12g(20mmoles) de sulfone lithiée opposés à 4,92g(40mmoles) de bromure d'isopropyle en présence de HMPT fournissent,après séparation, 3,097g(52%) d'un liquide pur en CCM.

IR : bandes sulfone

RMN: 8-7,5ppm massif 5H
3,8ppm multiplet 4H (dioxolane)
3,2ppm multiplet 1H ($CH-SO_2$)
2,7-2ppm multiplet complexe 3H
1,17ppm singulet 3H
1,1ppm deux doublets(J=5Hz)distants de 3,5Hz

Masse : m/e=283($P-CH_3$),157($P-PhSO_2$),43(C_3H_7)

4b- Méthyl-5 hexanone-2 éthylèneacétal 9Bc par réduction de 8Bc

La réduction à l'amalgame effectuée sur 1g(3,35mmoles) de 8Bc fournit 482mg(91%)d'acétal

IR : disparition des bandes sulfone

RMN : 3,98ppm singulet 4H (dioxolane)
1,28ppm singulet 3H
1,8-0,8ppm massif 5H
0,88ppm doublet (gem-diméthyle)J=5Hz

4c- Méthyl-5 hexanone-2 10Bc par hydrolyse de 9Bc

L'hydrolyse par l'acide oxalique des 482mg(3,05mmoles)obtenus précédemment donne 320mg(92%) d'un liquide ayant l'agréable odeur de "bonbon anglais".

IR : 1720(TF)

RMN :2,8-2,2ppm massif 2H (CH_2CO)
2,1ppm singulet 3H
1,8-0,7ppm massif 3H
0,9ppm doublet 6H

Semicarbazone F=142° (litt(51):142°)

4d- Méthyl-5 phénylsulfonyl-4 hexanone-2 11Bc par hydrolyse de l'acétal 8Bc

2,097g(7,05mmoles) de sulfone sont traités 12h au reflux de l'acétone aqueuse en présence d'acide oxalique.On cristallise le résultat de ce traitement dans l'éther à basse température On isole ainsi 1,255g de cristaux F=59°

IR :1720(TF),1300(TF),1140(TF)
(KBr)

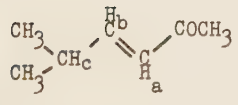
RMN :8-7,5ppm massif 5H
3,7ppm massif $CHSO_2$
3,4-2,2ppm multiplet 3H
2,12ppm singulet 3H
1,04ppm doublet J=7Hz
0,89ppm doublet J=7Hz
} méthyles non équivalents

Masse : m/e=254(P),113($P-PhSO_2$),43(C_3H_7)

Analyse $C_{13}H_{18}O_3S$

4e- Méthyl-5 hexèn-3one-2 12Bc

1g(3,94mmoles) de cétosulfone 11Bc sont traités par le carbonate de sodium dans l'alcool durant 12h à 25° et 1h à reflux.On récupère 441mg(100%) d'un liquide incolore

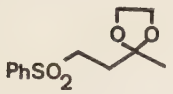


IR :1670(TF),1620(F),980(m)

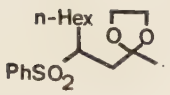
RMN : 6,83ppm H_b doublet de doublet (J_{ab}=16Hz , J_{bc}=6,5Hz)
6,02ppm H_a doublet de doublet (J_{ac}=1Hz)
2,5ppm multiplet 1H
2,22ppm singulet 3H
1,06ppm doublet (gem-diméthyle)J=7Hz

Semicarbazone F=129° (litt(52)=127°)

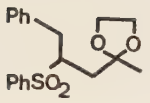
DERIVES DE LA SULFONE 6B



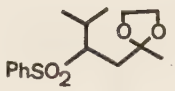
6B



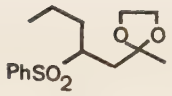
8Ba



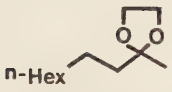
8Bb



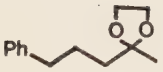
8Bc



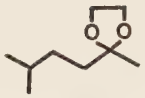
8Bd



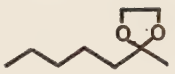
9Ba



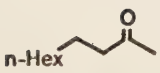
9Bb



9Bc

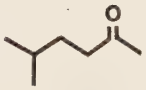


9Bd



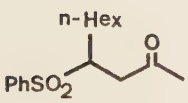
10Ba

10Bb

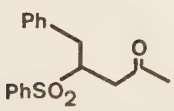


10Bc

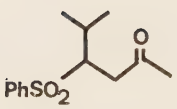
10Bd



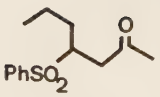
11Ba



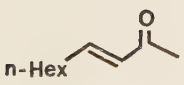
11Bb



11Bc

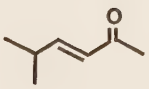


11Bd

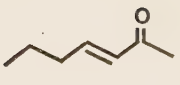


12Ba

12Bb



12Bc



12Bd

III - Phénylsulfonyl-3 butyraldéhyde diéthylacétal 6C

1) Méthyl-3 nonanal , méthyl-3 nonèn-2 al

1a- Méthyl-3 phénylsulfonyl-3 nonanal diéthylacétal 8Ca

A 2,86g(10mmoles)de sulfone 6C lithiée(lithien de couleur orangé) on ajoute 1,69g(10,25 mmoles)de bromure d'hexyle.Après 7h de réaction on récupère 2,4g de sulfone alkylée (65%)

IR :bandes sulfone

RMN : 8-7,5ppm 5H
4,91ppm triplet (H acétalique) J=5Hz
3,6ppm multiplet 4H(CH_2O)
2ppm doublet grossier 2H
1,8-0,7ppm massif 22H

Masse : m/e=370(P),341(P-C_2H_5),325(P-C_2H_5O),199(P-$PhSO_2$),103($CH(OEt)_2$=100%)

1b- Réduction de 8Ca (voir § IV)

La réduction de 1g(2,7mmoles) fournit 624mg d'huile incolore.Le spectre IR permet d'affirmer l'absence de sulfone.Le spectre RMN présente deux petits pics supplémentaires à 4,85ppm et 2,35ppm:

4,84ppm singulet en "patate" 0,8H
4,63ppm triplet légèrement dédoublé J=8Hz 1H
3,6ppm multiplet 4H
2,35ppm petit doublet intégrant sensiblement pour 1H
2,2-0,7ppm massif ± 26H

La distillation fournit une seule fraction Eb_1=85°

CPV (XE 60,10%,100°)	2 pics :	55%	45%
Couplage CPV-Masse	m/e =	185 (masse de l'acétal saturé moins C_2H_5O)	183 (masse de l'acétal saturé moins 2H moins C_2H_5O)

1c- Méthyl-3 nonanal 10Ca par hydrolyse des produits de réduction

L'hydrolyse du mélange de réduction fournit un mélange d'aldéhydes saturé (54% par RMN) et insaturé (46% par RMN).Après des séparations répétées par CCE(éluant C_6H_{12}-CH_2Cl_2-AcOEt 50:45:5)on isole le dérivé saturé

IR :2730 CH aldéhyde,1720(TF) C=O

RMN : 9,9ppm triplet (CHO) J=2Hz
2,3ppm massif 3H (CH_2CO et CH)
1,6-0,8ppm massif 16H

Dinitrophénylhydrazone F=72-3° (litt(55)=72°)
masse du dérivé : m/e=336=P,224(P-$C_5H_{11}CH{=}CHCH_3$)

1d- Méthyl-3 phénylsulfonyl-3 nonanal 11Ca par hydrolyse de 8Ca

L'hydrolyse de 1,32g(3,56mmoles)de sulfone 8Ca permet d'isoler 946mg d'un composé d'odeur forte contenant déjà un peu du produit d'élimination (rendement 90%)

IR :1720(TF),faible bande à 1670,1300(TF),1145(TF)

RMN : 10ppm triplet 1H
8-7,5ppm massif 5H
2,8-0,8ppm massif 18H

1e- Méthyl-3 nonèn-2al 12Ca par élimination de 11Ca

Les 946mg obtenus précédemment traités 3h dans le mélange éthanol-carbonate fournissent après purification(CCE) 684mg d'aldéhyde (99%)

IR :2730 CH adéhyde,1670 C=O, 1630 C=C

RMN : 10,1ppm 2 doublets J=8Hz;le proton de l'isomère trans est le plus déblindé
5,9ppm doublet de quadruplet J=8 et 1Hz
2,8-2ppm 5H (dont $CH_3C=C$ doublet 2,2ppm isomère trans
" " 2ppm isomère cis)
1,7-0,8ppm massif 11H

Thiosemicarbazone F=122° (litt(57)=122-4°)
masse du dérivé : m/e=227(P),152(P-$NHC(=S)NH_2$),76(thiourée)

1f- Méthyl-3 nonèn-2al 12Ca directement de 8Ca

585mg de sulfone acétal 8Ca(1,58mmoles)sont traités sous azote par 10cm^3 d'acide acétique anhydre en présence de 820mg d'acétate de sodium(10mmoles)à 50° durant 8h. Après refroidissement,le mélange est versé lentement dans le bicarbonate de sodium saturé;on extrait à l'éther,lave à neutralité et sèche sur $MgSO_4$.On récupère ainsi 221mg (99%) d'aldéhyde attendu.

2) Diméthyl-3,4 pentanal , diméthyl-3,4 pentèn-2al

2a- Diméthyl-3,4 phénylsulfonyl-3 pentanal diéthylacétal 8Cc

L'alkylation est effectuée par deux équivalents d'iodure d'isopropyle en présence de HMPT
On obtient 32% de produit de condensation

IR : bandes sulfone

RMN : 8-7,5ppm massif 5H
4,94ppm "quadruplet"(H acétalique) partie X de système ABX
3,6ppm multiplet 4H (CH_2O)
2,1ppm multiplet 3H (partie AB du système et H isopropyle)
1,4-0,9ppm multiplet 15H

Masse m/e=328(P)

2b- Réduction de 8Cc

La réduction par l'amalgame de sodium dans le méthanol fournit un mélange d'acétals saturé (55% parCPV) 9Cc et insaturé(45%)

RMN : 4,84ppm singulet large 0,8H
4,61ppm triplet dédoublé 1H (J=6Hz)
3,6ppm multiplet 4H (CH_2O)
2,35ppm petit doublet J=6Hz environ 1H
2-0,7ppm massif ± 19H

Disparition du groupement sulfone

2c- Diméthyl-3,4 pentanal 10Cc par hydrolyse des produits de réduction

L'hydrolyse du mélange de réduction fournit 88% d'un nouveau mélange d'aldéhydes saturé (55% par RMN) et insaturé (45%) .L'isomère saturé est laborieusement séparé en CCE On peut ainsi isoler l'aldéhyde 10Cc

IR : 2730 CH aldéhyde, 1720 C=O

RMN : 9,9ppm triplet 1H
2,5-1ppm massif 4H
1,2-0,8ppm massif 9H

Semicarbazone F=140° (litt(56)=139-40°)

2d- Diméthyl-3,4 phénylsulfonyl-3 pentanal 11Cc par hydrolyse de 8Cc

1,0724g (3,28mmoles) de sulfone 8Cc traités par l'acide oxalique conduisent à 653mg(80%) de sulfone aldéhyde contenant une notable proportion de produit d'élimination

IR : 2715,1720,1300,1150

RMN : 10ppm triplet 1H
8-7,5ppm 5H
2,6-0,8ppm massif 12H

2e- Diméthyl-3,4 pentèn-2 al 12Cc

L'élimination du groupement sulfonyle de la sulfone 11Cc fournit quantitativement l'aldéhyde éthylénique

IR : 2730(CH aldéhyde),1670 C=O,1630 C=C

RMN : 10,2ppm deux doublets J=8Hz (trans=75%,cis=25%)
5,91ppm doublet de quadruplet CH=C (J=8 et 1Hz)
2,45ppm heptuplet mal résolu 1H
2,2ppm doublet CH_3C=C trans (75%) 1,09ppm doublet isopropyle trans(J=7Hz)
1,9ppm " " cis (25%) 1,14ppm " " cis(J=7Hz)

Semicarbazone F=192° (litt(58)=163°)

Dinitrophénylhydrazone F=204° (litt(58)=203°)

3) Méthyl-3 nonèn-6 al , méthyl-3 nonadièn-2,6 al

3a- Méthyl-3 phénylsulfonyl-3 nonèn-6 al diéthylacétal 8Ce

5,72g(20mmoles) de sulfone 6C et 3,5g de bromure d'hexèn-3yle fournissent aprés séparation (CCE) 4,93g de composé alkylé(67%)

IR : bandes sulfone

RMN : 8-7,5ppm massif 5H
5,43ppm massif 2H (H éthyléniques)
4,93ppm triplet (H acétalique) J=5Hz
3,6ppm multiplet 4H (CH_2O)
2,3-1,5ppm massif 8H (méthylènes)
1,32ppm singulet 3H
1,2ppm triplet 6H(CH_3 acétal) J=6Hz
0,97ppm triplet grossier 3H (CH_3 terminal)

Masse : m/e=368(P),339(P-C_2H_5),323(P-C_2H_5O),227(P-$PhSO_2$),103(CH^{OEt}_{OEt}=100%)

Analyse : $C_{20}H_{32}O_4S$

3b- Réduction de 8Ce

La réduction est effectuée avec un rendement de 96%.On obtient un mélange de l'acétal attendu 9Ce (57% par CPV) et d'un acétal porteur d'une insaturation supplémentaire.

Couplage CPV-Masse : m/e= 183 (masse de l'acétal 9Ce moins C_2H_5O) 181 (masse de l'acétal 9Ce moins 2H moins C_2H_5O)

La RMN,outre les pics parasites à 4,85 et 2,3ppm et le dédoublement du signal du proton acétalique,est en accord avec une structure du type 9Ce:

5,4ppm 2H massif
4,84ppm singulet large 0,7H
4,62ppm triplet dédoublé J=6Hz
3,6ppm multiplet 4H(CH_2O)
2,35ppm petit doublet environ 1H J=6Hz
2,1-0,7ppm massif 21H

3c- Hydrolyse des produits de réduction: méthyl-3nonèn-6 al 10Ce

On obtient après hydrolyse un mélange 60/40 d'aldéhydes saturé et insaturé(dosage RMN)

RMN de l'aldéhyde saturé:
9,9ppm triplet 1H (J=2Hz)
5,46ppm massif 2H(CH éthyléniques)
2,7-1,2ppm massif 9H
1,1-0,8ppm 6H

3d- Méthyl-3 phénylsulfonyl-3 nonèn-6al 11Ce

Par hydrolyse de 1,472g(4mmoles) de sulfone 8Ce on récupère quantivement un mélange de sulfone aldéhyde et de produit d'élimination(l'aldéhyde insaturé 12Ce)dans les proportions 50/50 L'aspect du spectre RMN ne permet pas de discerner précisement celui de la sulfone aldéhyde.

3e- Méthyl-3 nonadièn-2,6 al 12Ce

Le mélange résultant de l'hydrolyse de 8Ce est traité par le carbonate de sodium dans l'éthanol.On récupère 551mg(91% à partir de la sulfone acétal) d'aldéhyde insaturé

IR:: 2730 CH aldéhyde(m),1670(TF),1630(m)

RMN : 10,13ppm doublet(J=8Hz) isomère trans 65%
10,06ppm " " isomère cis 35%
5,89ppm doublet à structure fine (J=8Hz)
5,47ppm massif 2H
2,8-1,7ppm massif 9H(2,17ppm CH_3C= trans doublet J=1Hz
1,97ppm " cis " ")
0,95ppm triplet 3H

Masse : m/e=152(P),123(P-C_2H_5),84(C_6H_{12}),69(P-C_6H_{11}),41(100%)

Analyse : $C_{10}H_{16}O$

Semicarbazone F=168° analyse du dérivé : $C_{11}H_{20}N_3O$

4) Diméthyl-3,7 octèn-6al , diméthyl-3,7 octadièn-2,6 al

4a- Diméthyl-3,7 phénylsulfonyl-3 octèn-6 al diéthylacétal 8Cf

La condensation du bromure de méthyl-4 pentèn-3 yle (94) sur la sulfone 6C est identique

à celle du bromure isomère (§ 3a):rendement 67%

IR : très voisin de celui de la sulfone 8Ce

RMN : 8-7,5ppm 5H
5,07ppm massif CH=C
4,92ppm triplet 1H (J=5Hz)
3,6ppm multiplet 4H (CH_2O)
2,2-1,8ppm massif 6H (méthylènes)
1,67ppm grossier doublet 6H $\overset{Me}{Me}C=C$
1,32ppm singulet 3H
1,2ppm triplet 6H (acétal)

Masse : m/e=368(P),339(P-C_2H_5),287(P-$PhSO_2$),181(P-$PhSO_2H$-C_2H_5O),103(100%)

Analyse : $C_{20}H_{32}O_4S$

4b- Réduction de 8Cf

Le mélange résultant de la réduction est distillé: $Eb_{0,5}$=73° , Rdt=94% .Le distillat s'avère être un mélange dans les proportions 55/45 de l'acétal attendu 9Cf et d'un composé porteur d'une insaturation supplémentaire(CPV et couplage CPV-masse).

RMN : 5,1ppm grossier triplet 1H
4,84ppm singulet large 0,7H
4,62ppm triplet dédoublé (H acétalique) 3,6ppm multiplet 4H
2,35ppm doublet J=6Hz sensiblement 1H
2,2-1,2ppm massif 7H
1,63ppm doublet large 6H
1,15ppm triplet 6H(J=7Hz)
0,9ppm doublet mal résolu 3H

La comparaison de ce spectre avec celui de l'acétal du citronellal préparé selon (95) ne permet pas de douter de la présence de ce dernier dans le mélange.

4c- Hydrolyse des produits de réduction

L'hydrolyse par l'acide oxalique conduit à un mélange d'alcool,et d'aldéhydes saturé et insaturé.Connaissant le comportement du citronellal en milieu acide (cf partie théorique) les produits formés n'ont pas été étudiés.

4d- Essais d'hydrolyse de 8Cf en sulfone aldéhyde 11Cf

* Acide oxalique

1,071g de sulfone 8Cf (2,93mmoles)hydrolysés par la technique habituelle ne donnent que 55mg (4%) de citral;le reste est séparé en trois composés A,B,C (cf partie IV)

* HCl 10%-THF (25)

100mg de la même sulfone(0,272mmole)dans 1,4cm^3 de HCl 10% et la quantité de THF nécessaire à l'homogénéité de la solution sont agités 12h à 25°.L'IR du résultat ne montre que la présence des bandes alcool et sulfone;aucune trace d'aldéhyde n'est décelée.

* HCl 12N-méthanol aqueux (86b)

114mg de 8Cf dans 3cm^3 de méthanol à 65% sont portés durant 3h à 70° en présence de 0,35cm^3 d'HCl 12N.Le résultat est identique au précédent.

* H_2SO_4aqueux dans l'acétone (68)

172mg de 8Cf chauffés à 40° pendant 1h dans 1cm^3 du mélange acétone-eau-H_2SO_4 concentré (300:20:1) conduisent au même mélange que les essais précédents.

* Acide tartrique

On utilise le même protocole que pour l'acide oxalique;le résultat est identique.

* Acide paratoluènesulfonique

L'utilisation de l'acide p-toluènesulfonique en quantité catalytique dans l'alcool laisse la sulfone 8Cf inchangée.

* Acétone-eau-chlorure d'ammonium (95)

Les conditions d'acétalisation du citronellal légèrement modifiées ne permettent pas son hydrolyse (100mg NH_4Cl pour 2,62mmoles ; agitation à 25°).

4e- Diméthyl-3,7 octadièn-2,6 al 12Cf (citral) à partir de 8Cf

* Acide acétique-acétate de sodium

556mg de sulfone 8Cf (1,51mmoles)sont mis en solution dans 10cm^3 d'acide acétique contenant 820mg (10mmoles) d'acétate de sodium;le mélange est porté à 50° durant 9h sous azote. La solution refroidie est versée dans le bicarbonate saturé et extraite à l'éther .On isole par CCE 139mg (25%)de sulfone inchangée et 138mg(60%) de citral.Les caractéristiques spectrales sont identiques à celles d'un échantillon authentique;les deux isomères sont dans les proportions 70/30(dosage RMN sur les protons aldéhydiques(9δ) déjà observées par NAVES(75d)

Dinitrophénylhydrazone F=109° (litt(51)=108-110°)

* Acide acétique-anhydride acétique-acétate de sodium

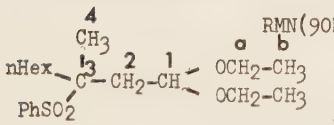
La même expérience réitérée en ajoutant 0,5cm^3 d'anhydride acétique fournit 193mg(84%) de citral.

IV - Etude de l'élimination dans les alkyl-3 phénylsulfonyl-3 butyraldéhyde acétals

1) Obtention et vérification des sulfones 8Ca et 8'a

1a- Méthyl-3 phénylsulfonyl-3 nonanal diéthylacétal 8Ca

Sa préparation a déjà été décrite dans la partie C §III,1a (rendement 80%).



RMN(90MHz) : 8,06-7,35ppm massif 5H
4,87ppm triplet 1H (acétalique)
3,62ppm centre d'un multiplet 4H$_a$
2,28-0,73ppm massif 24H

RMN(C^{13}) : carbones aromatiques: 135,7(C_1); 133(C_4);130,1(C_3etC_5);128,4(C_2etC_6)
carbones saturés : 100,3(C_1);64,9(C_3);61,9(C_a);34,3(C_2);37,2-31,4-29,8-23,9-22,5(méthylènes de la chaine);20,6(C_4);15,5(C_b); 14,1(méthyle de la chaine).

1b- Méthyl-3 phénylsulfonyl-3 nonanal éthylèneacétal 8'Ca

Il est préparé comme son homologue puis purifié sur colonne(silice;cyclohexane-éther 9:1) rendement 75%.

RMN(90MHz) : 8,07-7,36ppm massif 5H
5,1ppm triplet H$_1$
3,85ppm centre d'un doublet large 4Ha
2,22-0,64ppm massif 18H

RMN(C^{13}) : carbones aromatiques:135(C_1);133(C_4);129,9(C_3etC_5);128,2(C_2etC_6);
carbonés saturés:101(C_1);64,5(C_3etC_a);34(C_2);37,3-31,4-29,6-23,6-22,3(méthylènes de la chaine);19,9(C_4);13,7(méthyle de la chaine)

2) Réduction des sulfones acétals

2mmoles de sulfone dans 15cm^3 de méthanol sont traités par 3,07g d'amalgame de sodium à 6%(2équ.) Après 12h à 25° un échantillon est analysé par CPV.Les proportions des deux pics n'ont pas été modifiées lorsqu'on repique un échantillon aprés 12h de réaction supplémentaires.On extrait après 45h. Les caractéristiques des produits de réduction suivent:

2a- Diéthylacétal 9Ca

Le spectre de RMN a été décrit dans la partie C §1b. Le mélange ne donne qu'une tache,révélée à l'iode,par CCM.

CPV:NPGS 5% , 120°,1bar deux pics dans l'ordre 55% et 45%

CPV-Masse : m/e = dans l'ordre 185 et 183 (perte de C_2H_5O dans chaque cas)

RMN(C^{13}) :du fait de sa complexité on ne s'intéressera qu'au domaine au-delà de 100ppm : 151,1-145,2-127,7 petits pics à peine discernables dûs vraisemblablement à une double liaison -1,2 disubstituée

110,9 : signal apparaissant en triplet à l' "off resonance". traduit vraisemblablement la présence d'une double liaison terminale

102,1 et 101,6 : H acétalique de chacun des acétals du mélange (doublet par off resonance)

Les essais de réduction à -30° ou dans le mélange éthanol-HMPT n'ont apporté aucune modification au précédent résultat.

2b- Ethylèneacétal 9C'a

RMN : 5ppm superposition d'un massif et d'un triplet(J=5Hz) 1,7H
3,9ppm centre d'un multiplet 4H
2,42ppm petit doublet J=5Hz
2,5-0,7ppm massif ±19H

Couplage CPV-masse (FFAP 4% programmation 80-250°) et CPV (NPGS 5%,120°,1bar):

deux pics 64% , m/e=199(P-1),73($CH^{OCH_2}_{OCH_2}$=100%) acétal saturé

36% , m/e=197(P'-1),73(100%) acétal insaturé

3) Essais d'élimination sur la sulfone acétal 8Ca

Les résultats sont consignés dans le tableau de la partie théorique.Le mode opératoire général est le suivant: 370mg (1mmole) de sulfone dans 10cm^3 du solvant choisi sont traités sous azote par 4mmoles de base.L'évolution de la réaction est suivie par CCM et,le cas échéant,par RMN et CPV. Si besoin est le mélange réactionnel est versé dans le chlorure d'ammonium et extrait à l'éther;il est préférable de sécher sur carbonate.Nous ne décrivons que les expériences ayant donné des résultats positifs.

3a- Potasse-Diméthylsulfoxyde 60°-8h

370mg de sulfone traités dans ces conditions sont extraits pour analyses.La CPV met en évidence trois produits principaux dont l'un a le temps de rétention du produit parasite de la réduction.La RMN montre une diminution très nette du massif $PhSO_2$(le triplet de l'hydrogène acétalique est pris pour référence)et l'apparition d'un massif à 5,25ppm (0,4H).

3b- Potasse-Diméthylsulfoxyde 80°-20h : obtention de l'aldéhyde 12Ca

La même expérience que ci-dessus réitérée dans des conditions plus dures montre,par CCM, la disparition quasi totale de la sulfone de départ;il est apparu une tache intense migrant plus.Par CCE on isole deux zones:

-fraction supérieure 19,5mg(12,7%) de méthyl-3 nonèn-2 al pur

IR : 2760(f),1680(TF),1630(m)

RMN : 9,98ppm doublet(trans) J=8Hz minoritaire
9,94ppm " (cis) J=8Hz majoritaire
5,87ppm doublet à structure fine =CH-CO J=16Hz
2,7-0,7ppm massif 21H (CH_3C= trans 2,17ppm J=1Hz
" cis 1,98ppm ")

-fraction supérieure 105mg d'un mélange d'aldéhyde insaturé et d'acétal insaturé identique à celui obtenu par réduction(CPV)

Le rendement global en aldéhyde s'élève à 70% celui de l'acétal à 8%.Le mélange des stéréoisomères de l'aldéhyde est en faveur du composé cis(62/38);les proportions s'inversent en environ dix jours.

3c- Potasse-Diméthylsulfoxyde 80°-20h :isolement des produits d'élimination

La même expérience que précédemment est réitérée sur 2,35g(6,35mmoles)en veillant,lors de l'extraction,à rester en milieu basique.Par distillation on récupère 1,1325g(80%).
La CPV met en évidence quatre composés (temps de rétention très voisins).Deux d'entre eux(dans les proportions 60/40)représentent 82% du mélange.Le moins abondant des deux a le même temps de rétention que le composé parasite de la réduction.

IR : 1650(m),1640(m),1180(F),1110(F),1050(F),990(m-F),925(m)

RMN : elle est complexe et il n'est pas possible d'interpréter le spectre.Les pics supplémentaires observés sur le brut de réduction de la sulfone sont masqués.On note toutefois la présence d'un système AB centré à 6,08ppm (J=13Hz)

Masse : m/e=182(P-C_2H_5OH),167(P-C_2H_5OH-CH_3),125(P-CH^{OEt}_{OEt}),112(pic précédent -CH_3),97(C_4H_4OEt=100%)

4) Hydrolyse du mélange obtenu par élimination:accès à l'aldéhyde 12Ca

L'hydrolyse de 624mg du distillat précédent par l'acide oxalique fournit un produit unique en CCM;on récupère 415mg (100%) d'un liquide d'odeur forte caractéristique des aldéhydes éthyléniques

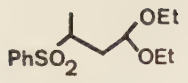
IR :1675(TF)

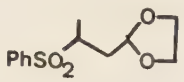
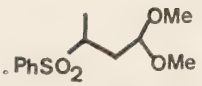
RMN : identique au composé obtenu en III-1e

Masse m/e=154(P),125(P-CHO),97(P-C_4H_9),84(C_6H_{12}),69(P-C_6H_{13}),41(C_2HO)

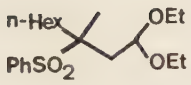
Dinitrophénylhydrazone F=112-4°
masse du dérivé: m/e=334(P)

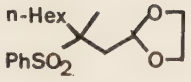
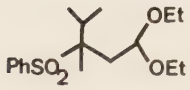
DERIVES DES SULFONES

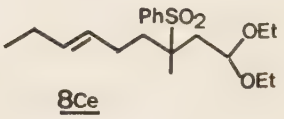


6c ,  6c′ et 

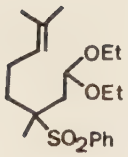
6c″



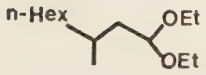
8Ca  8C′a 

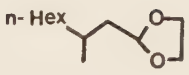
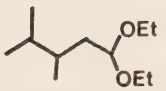
8Cc 

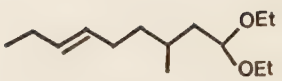
8Ce



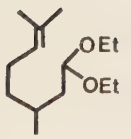
8Cf



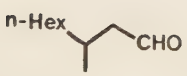
9Ca  9C′a 

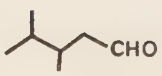
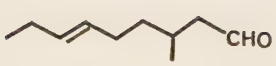
9Cc 

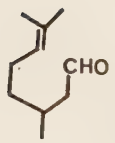
9Ce



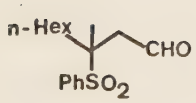
9Cf

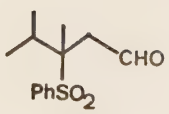
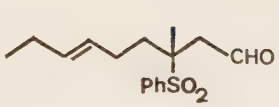


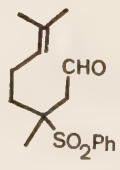
10Ca  10Cc 

10Ce 

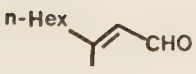
10Cf

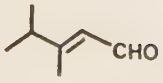
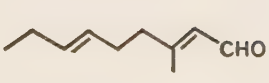


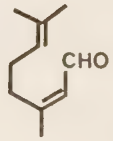
11Ca  11Cc 

11Ce 

11Cf



12Ca  12Cc 

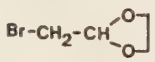
12Ce 

12Cf

D ALKYLATIONS "INVERSES" . SYNTHESE DES SULFONES 13

I - Synthèse du bromométhyl-2 dioxolane-1,3 (bromo acétaldéhyde éthylèneacétal) (97)

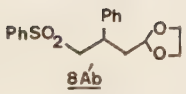
A une mole d'acétate de vinyle distillé dans 150cm^3 de CCl_4 on ajoute sous azote 160g (1mole) de brome dans 90cm^3 de CCl_4 en veillant à ce que la température n'excède pas 10°.A la fin de l'addition,on ajoute goutte à goutte 310g (5moles) de glycol en 1h;le mélange réactionnel est agité deux jours à 25° avant d'être dilué par un litre d'eau.On sépare la phase organique et extrait la phase aqueuse au tétrachlorure ; après lavage au carbonate aqueux,les phases organiques sont séchées sur K_2CO_3puis évaporées.La distillation(Eb_{25}=84-88°) fournit un produit contenant comme impureté un acétate lequel peut être éliminé par une seconde distillation plus soignée (Rdt:55%).Une méthode plus efficace pour éliminer l'impureté consiste à agiter 60g de bromoacétal brut dans 300cm^3 de méthanol + 65g de potasse dans 18cm^3 d'eau durant 15mn;après extraction la distillation fournit un produit pur.



RMN : 3,27ppm doublet 2H (CH_2Br)
3,92ppm singulet 4H
5ppm triplet 1H(J=4Hz)

II - Phényl-4 phénylsulfonyl-3 butyraldéhydeéthylèneacétal 8A'b

2,46g(10mmoles) de phénétylphénylsulfone lithiée sont traités par 1,84g(11mmoles) de bromo-2acétaldéhyde éthylèneacétal en présence de 5cm^3 HMPT.Les conditions réactionnelles sont indiquées dans le tableau de la partie théorique.On isole(CCE) 1,582g (64%) de sulfone inchangée et 613mg (28%) de produit d'alkylation qui cristallise F=76-77°



8A'b

IR : 1300(TF),1150(TF)

RMN : 8,1-7,5ppm massif 5H (PhSO2)
7,2ppm singulet large 5H
4,8ppm triplet 1H (J=5Hz)
3,67ppm singulet 4H
3,6-1,7ppm suite de multiplets 5H

Masse : m/e=332(P),191(P-$PhSO_2$),91($PhCH_2$),73($C_3H_5O_2$)

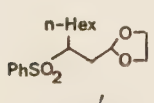
Analyse : $C_{18}H_{20}O_4S$

La réduction est effectuée selon le mode opératoire classique.

DNP du produit de réduction F=112-3°

III - Phénylsulfonyl-3 nonanal éthylèneacétal 8A'a

2,5g (15mmoles) de bromoacétal sont condensés en présence de HMPT sur 2,4g (10mmoles) d'heptylphénylsulfone lithiée.On isole 2,069g (64%) de sulfone acétal



8A'a

IR :bandes sulfone

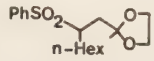
RMN :8,1-7,5ppm massif 5H
5ppm triplet 1H (J=5Hz)
3,8ppm singulet large légèrement dédoublé 4H(dioxolane)
3,2ppm centre d'un massif large 1H
2,5-0,7ppm massif 15H

Masse : m/e=326 (P)

DNP du produit de réduction F=100°

IV - Phénylsulfonyl-3 décanone-2 éthylèneacétal 8B'a

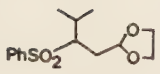
La même expérience que ci-dessus est reprise en substituant au bromo-2acétaldéhyde éthylèneacétal la chloro-3 propanone-2éthylèneacétal.Après 9h de reflux la sulfone de départ est restée inchangée.L'addition d'iodure de lithium n'a apporté aucune amélioration.



8B'a

V - Méthyl-4phénylsulfonyl-3 pentanal éthylèneacétal 8A'c

A 3,96g (20mmoles) d'isobutylphénylsulfone lithiée dans 100cm^3 de THF on ajoute 5g (30mmoles) de bromoacétal puis 10cm3 deHMPT.Après 30h de réaction on isole par cristallisation à froid 2,56g (45%) de sulfone alkylée F=85°



8A'c

IR : bandes sulfone

RMN : 8-7,5ppm 5H
4,93ppm 1H acétalique apparaissant en "quadruplet" (système complexe)
3,8ppm 4H singulet large
3,2ppm massif $CHSO_2$
2,6-1,7ppm massif 3H
1ppm deux doublets 6H (méthyles non équivalents)

Masse : m/e=284(P),143(P-$PhSO_2$),73($CH\begin{matrix}OCH_2\\OCH_2\end{matrix}$)

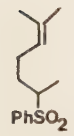
DNP du produit de réduction F=99°

Analyse : $C_{14}H_{20}O_4S$

VI - Diméthyl-3,7 phénylsulfonyl-3 octèn-6 al éthylèneacétal 8C'f

1) Méthyl-2 phénylsulfonyl-6 heptèn-2 14

A 8,5g (50mmoles) d'éthylphénylsulfone lithiée on ajoute 8,64g (53mmoles) de bromo-5 méthyl-2 pentèn-2 (94).On hydrolyse aprés 12h à 25° et récupère par distillation ($Eb_{0,04}$=146-8°) 9,45g (75%) d'huile incolore



14

IR : 1450,1300,1150.

RMN : 8-7,5ppm massif 5H
5ppm massif (triplet discernable) CH=C
3ppm multiplet CH-SO_2)
2ppm multiplet CH_2-C=
1,6ppm doublet grossier 6H
1,3ppm doublet 3H

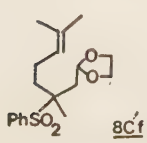
Masse : m/e=252(P),143($PhSO_2H_2$),110(P-$PhSO_2H$),95(C_7H_{11}=100%)

CPV XE 60 un pic

Analyse $C_{14}H_{20}O_2S$

2) Alkylation par le bromoacétal

2,52g(10mmoles) de la sulfone précédente et 2,5g(15mmoles) de bromoacétal condensés en présence de HMPT fournissent 4,51g de produit brut.Outre 27% de sulfone inchangée on isole (CCE) 2,05g (61%) de sulfone souhaitée



8C'f

RMN : 8-7,5ppm massif 5H
5,1ppm 2H superposition d'un triplet (J=5Hz) et d'un massif
3,86ppm multiplet 4H (dioxolane)
2,5-1ppm 15H dont: doublet grossier à 1,7ppm(6H) et singulet à 1,33ppm(3H)

Masse : m/e=197(P-$PhSO_2$),77(C_6H_5),73($CH\begin{matrix}OCH_2\\OCH_2\end{matrix}$=100%)

E CYCLISATION DU DIMETHYL-3,7 PHENYLSULFONYL-3 OCTEN-6 AL DIETHYLACETAL 8Cf

(PHENYLSULFONYL-3 CITRONELLAL DIETHYLACETAL)

I - Cyclisation de 8Cf par l'acide oxalique

6,2g (16,8mmoles) du phénylsulfonyl-3 citronellal diéthylacétal dans 24,5cm^3 d'eau additionnée de la quantité d'acétone nécessaire à l'homogénéité du mélange sont reflués 15h en présence de 1,25g d'acide oxalique.Après extraction et séchage une séparation en CCE permet d'isoler 180mg (7%) de citral dont les spectres sont superposables à ceux d'un échantillon authentique.Le reste est résolu par élution à l'éther en trois composés C , A , B dans l'ordre décroissant d'élution.

1) Composé A

on isole 1,324g : rendement 25%

Solide blanc recristallisé dans l'éther F=154-5° , pur en CCM

IR(KBr) : 3470(TF),3380(TF),3060(tf),2980(m-F),2950(F),2930(épaulement),2870(m),1275(TF), 1265(TF),1445(F),1155(F,épaulement),1140(TF),1070(F)

IR($CHCl_3$) : 3600(m),3460(F),3060(é,f),3020(é,m),2980(F),2950(é,F),2930(é,m),2880(é,m),1295(TF), 1280(TF),1470(m),1445(F),1170(F),1150(TF),1070(TF)

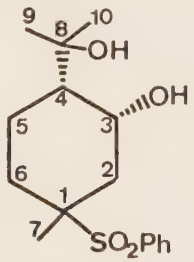
RMN : 8-7,5ppm massif caractéristique de$PhSO_2$ 5H
4,55ppm massif étroit à structure fine :1H équatorial en C_3
3,2ppm massif 2H disparaissant par D_2O
2-1ppm 16H dont 1,52ppm singulet 3H(méthyle en C_1)
1,33 et 1,23ppm deux singulets(méthyles 9 et 10)

RMN(C^{13}) : carbones aromatiques: 135(C_1),133(C_4),130(C_3etC_5),128(C_2etC_6)
carbones saturés: 73(C_8);67,5(C_3);63(C_1);48,2(C_4);36,2et30(deux carbones méthyléniques);29(C_9etC_{10});20,3(C_7);16,3(carbone méthylénique)

Masse : m/e=298(P-CH_3+H),280(P-CH_3-OH),171(P-$PhSO_2$),153(P-$PhSO_2$-H_2O=100%),135(pic de base-H_2O)

Analyse $C_{16}H_{24}O_4S$

On a attribué à A la structure du phénylsulfonyl-1 paramenthanediol-3,8 cis:



Ⓐ

2) Composé B

On isole 1,296g : rendement:25%

Solide blanc recristallisé dans l'éther F=170-2° , pur en CCM

IR(KBr) : 3250(massif,F),3060(é,m),2970(F),2940(F),2890(m-F),2860(m-F),1450(bande large,F) 1290(TF),1145(TF),1075(TF)

IR($CHCl_3$) : 3600(f),3440(F),2980(m-F),2940(é,m),2870(m-f),1465(m),1445(F),1380(m),1300(TF), 1145(TF),1075(F)

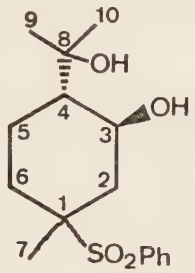
RMN : 8-7,5ppm massif $PhSO_2$ (5H)
4,15ppm massif large 2H, disparaissant par D_2O
3,8ppm centre d'un massif très étalé: H axial en C_3
2-1ppm massif 16H dont: 1,32ppm singulet 3H(méthyle en C_1)
1,2ppm singulet 6H(méthyles en 9 et 10)
autres pics d'intensité moindre

RMN(C^{13}) : carbones aromatiques: 135,4(C_1);134,1(C_4);133 et 129,9(C_3 et C_5);129,5 et 128,2(C_2 et C_6)
carbones saturés: 74,7(deux pics C_8);68,7-68,1(C_3);63,4(C_1);53(deux pics C_4);41,5-38,9-32,7-30-29,2-27,2-23,9-22,5-17,7(suite de pics non interprétée:mélange de deux isomères)

Masse : m/e=298($P-CH_3+H$),280($P-CH_3-OH$),171($P-PhSO_2$),153($P-PhSO_2-H_2O$=100%),135($P-PhSO2-2H_2O$)

Analyse $C_{16}H_{24}O_4S$

On a attribué à B la structure des phénylsulfonyl-1 p-menthanediol-3,8 trans (épimères en C_1)



Ⓑ

3) Composé C

On isole 314mg : rendement 6,5%

Cristaux blancs F=110° , pur en CCM

IR(KBr) : 3500(F),3060(m),2980(é,m),2950(F),2930(F),2870(F),1640(m),1585(f),1450(F),1415(m),1380(m-F),1280(TF),1265(F),1150(TF),1130(TF),1070(TF),1065(TF),1030(F)

IR($CHCl_3$) : 3520(m-F),3060(m-F),3000(F),2980(F),2940(TF),2890(m-F),2870(m-F),1640(m);1585(f),1465(F),1445(F),1380(F),1290(TF),1150(TF),1110(m),1070(F),1060(F),1040(F),900(F),690(F)

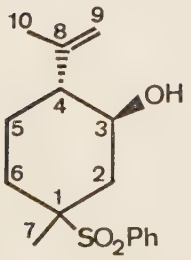
RMN : 8-7,5ppm massif $PhSO_2$ (5H)
4,9ppm massif à structure fine 2H (CH_2=C)
3,65ppm doublet de triplet étalé(5 et 10Hz) H axial en C_3
2,2-1ppm 14H (13H après addition de D_2O) dont: 1,7ppm singulet à peine dédoublé(CH_3-C=)
1,35ppm singulet (CH_3 en C_1)

Le spectre de C^{13} n'a pas été effectué.

Masse : m/e=294(P),276($P-H_2O$),252($P-C_3H_6$),153($P-PhSO_2$),135($P-PhSO_2-H_2O$=100%)

Analtse $C_{16}H_{22}O_3S$

On attribue à C la struture du phénylsulfonyl-1p-menthèn-8ol-3 trans



Ⓒ

II - Réduction des alcools cycliques A , B , C

1) Réduction de A en A_r

La réduction de 498mg (1,6mmoles) du composé A par 5,75g ($1,5.10^{-2}$at-g.) d'amalgame de sodium dans le méthanol pendant 24h donne après recristallisation(pentane) 224mg (82%) de cristaux blancs

F=74-6° ,purs en CCM

CPV (ECNSS-M sur V30)150°: pur à 95% (impureté juste derrière le pic)

IR(KBr) : 3250(TF),2980(TF),2940(TF),2910(TF),2860(F),2840(F),1465(é),1450(F),1420(F),1380(F), 1375(F),1360(F),1350(m),1340(f),1280(F),1250(F),1215(m-F),1160(TF),1140(m-F),1105(tf), 1075(f),1060(f),1035(m),990(m),960(m-F),930(TF),920(é,m),910(é,f),885(m),850(m) 805(F),760(f),640(f),620(f-m).

IR(CCl_4,c=10 en poids) : 3610(f),3330(TF),2940(TF),2910(TF),2840(m-F),1450(F),1440(F),1420(m), 1370(F),1365(é,F),1335(f-m),1250(m),1220(m),1210(m),1160(TF),1130(m),1075(f), 1060(f),1035(m),990(f-m),960(m),935(F),910(f-m),885(m),850(m),680(m).

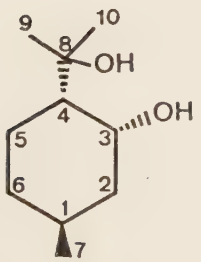
RMN(90MHz) : 4,41ppm massif H en C_3 (équatorial)
3ppm massif 1H , disparaissant par D_2O
2,71ppm " " " " "
2,2-0,7ppm 17H dont 1,38 et 1,24ppm 6H (méthyles 9 et 10)
0,91 et 0,84ppm 3H (méthyle 7 , J=6Hz)

RMN(C^{13}) : 72,9(C_8);67,8(C_3);48,4(C_4);42,6 et 35,1(deux C méthyléniques);28,9(deux pics C_9 et C_{10});25,9(C_7);22,3(C_1);20,6(carbone méthylénique)

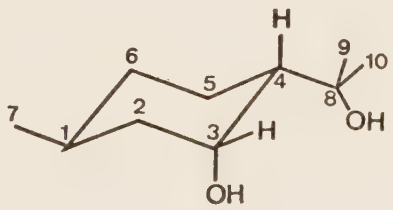
Masse : m/e=157(P-15),154(P-H_2O),139(P-CH_3-H_2O),96(P-$C_3H_8O_2$=69%),81(cyclohexènyl=89%), (81) 59(C_3H_7O=100%),43(C_3H_7=67%)

Analyse $C_{10}H_{20}O_2$

Les données spectrales,en accord avec les résultats de NAVES (75d) , nous ont conduit à attribuer à A_r la structure du(±) néomenthoglycol:



A_r



2) Réduction de B en B_r

La même quantité que précédemment a été réduite dans des conditions identiques;on obtient 233mg de cristaux (84%) F=69,5-70,5° ,purs en CCM

CPV (même conditions que A_r,temps de rétention supérieur) : pureté 95% (impureté juste derrière le pic)

IR(KBr) : 3260(TF),2960(F),2945(F),2915(F),2850(m-F),1445(F),1435(F),1420(F),1380(F),1360(F), 1350(m-F),1335(m-F),1300(m),1280(f),1270(f),1255(f),1225(F),1180(F),1155(m),1115(f), 1090(f),1055(m),1025(m-F),1010(F),975(m-F),965(f),935(m),905(F),870(F),845(f), 735(f-m),635(m-F).

IR(CCl_4,c=10 en poids) : 3600(tf),3300(TF),2945(TF),2920(TF),2865(TF),2845(F),1450(F),1380(F), 1365(F),1350(m),1295(f),1215(m),1180(F),1160(F),1085(f-m),1050(m),1025(m),1005(m-F), 975(m),965(f),935(f),905(F),870(F),840(f-m).

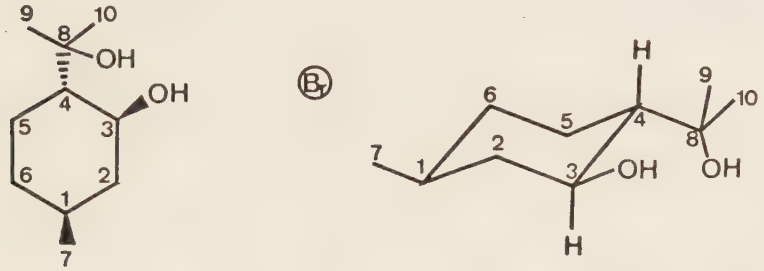
RMN(90MHz) : 4,24ppm massif 2H disparaissant par D_2O
3,71ppm doublet de triplet (J=10 et 4Hz) H en C_3 (axial)
2,2-0,7ppm 17H dont: 1,2ppm 6H (méthyles 9 et 10)
0,95 et 0,87ppm 3H (méthyle 7 , J=5,75Hz)

RMN(C^{13}) : 74,7(C_8);72,7(C_3);53,5(C_4);44,6 et 34,7(deux C méthyléniques);31,4 et 30,1(C_9etC_{10}); 27,2(C méthylénique);23,9(C_7);22,1(C_1).

Masse : m/e=173(P+1),157(P-CH_3),154(P-H_2O),139(P-CH_3-H_2O),96(P-$C_3H_8O_2$=57%),81(cyclohexènyl=92%); 59(C_3H_7O=100%),43(C_3H_7=37%).

Analyse : $C_{10}H_{20}O_2$

On attribue à B_r la structure du (±)menthoglycol:



3) Réduction de C en C_r

107mg de C (0,364mmole) dans 5cm^3 de méthanol,traités par 560mg (4.10^{-3}at-g.) amalgame durant 12h conduisent à 53mg (95%) d'un liquide d'odeur fortement mentholée ne présentant qu'une tache en CCM.

IR(CCl_4) : 3570(f),3470(f),2950(m),2920(TF),2860(F),1640(f),1450(m,doublet),1375(m),1280(f), 1090(f),1050(m),1025(m),900(m-F),845(f).

RMN(90MHz) : 4,87ppm massif à structure fine 2H (vinyle terminal)
3,48ppm doublet de triplet étalé J=10 et 4Hz (H en C_3 , axial)
2,3-0,8ppm 15 ou 14H après D_2O dont:1,73ppm singulet à structure fine(CH_3C=)
0,95ppm doublet J=6Hz (méthyle7)

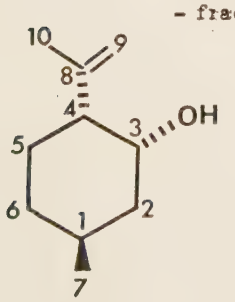
Couplage CPV-Masse : un pic m/e=154(P),139(P-CH_3),136(P-H_2O),121(P-CH_3-H_2O),111(P-C_3H_7), 95(P-C_3H_5-H_2O),41(C_3H_5=100%).

III - Synthèse de l'Isopulégol (82)

5g(32,5mmoles) de citronellal dans 20cm^3 de benzène anhydre sont reflués 12h avec 1,4g d'acide orthoborique(H_3BO_3) en séparant l'eau formée à l'aide d'un piège Dean-Stark.Après évaporation du solvant le résidu est extrait à l'éther et distillé;malgré un fractionnement soigneux on récupére 2,10g d'un mélange d'aldéhyde et d'alcool.

Le distillat récupéré est agité 12h dans 60cm^3 d'eau contenant 2,7g de sulfite de sodium et 2,05g de bicarbonate de sodium.Après extraction à l'éther et séchage le résultat est chromatographié sur colonne de silice (éluant:cyclohexane-éther,99:1) On isole ainsi deux fractions:

- fraction de tête 486mg (9,7%) de néoIsopulégol pur identifié par sa RMN (79,80):



4,95 et 4,82ppm : deux singulets grossiers 2H(vinyle)
4,02ppm massif large H en C_3 (équatorial)
2,3-0,75ppm 15 ou 14H après D_2O dont: 1,77ppm doublet J=1Hz (CH_3C=)
0,87ppm " J=5,5Hz(CH_3CH)

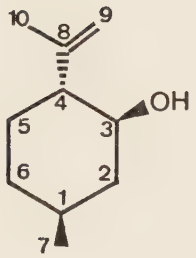
IR : 3560(f),3460(tf),3080(f),2950(TF),2920(TF),2065(F),2040(m),1640(f-m), 1450(m,doublet),900(m-F).

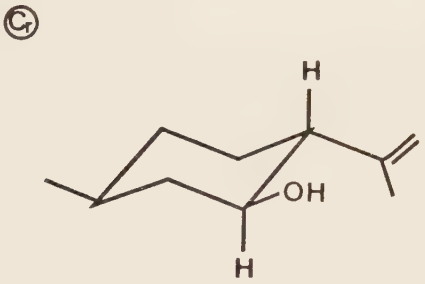
-fraction suivante 665mg (12%) d'Isopulégol identifié par sa RMN(79,80):

4,88ppm singulet à structure fine 2H (CH_2=C)
3,5ppm doublet de triplet (H en C_3) J=10 et 4Hz
2,3-0,7ppm 15 ou 14H après D_2O dont :1,72ppm singulet à peine découplé
0,95ppm doublet J=6Hz

IR : 3560(f),3460(tf),2950(F),2920(TF),2865(F),1640(f),1450(m,doublet),1375(f), 1280(f),1090(f),1050(f-m),1025(f-m),900(m-F,cacactéristique du groupement CH_3-C=CH_2),845(f).

L'Isopulégol obtenu s'identifie au produit de réduction de C , C_r :





BIBLIOGRAPHIE

1) W. Clarck STILL et T.L. MACDONALD J. amer. chem. Soc. (1974) , 96 , 5561

2) a- H. C. BROWN , N. W. RATHKE , G. W. KABALKA et M. M. ROGIE J. amer. chem. Soc. (1968) , 90 , 4166

b- H. C. BROWN et G. W. KABALKA J. amer. chem. Soc. (1970) , 92 , 710

3) H. O.HOUSE et W. F. FISHER J. org. Chem. (1968) , 33 , 949

4) M. LARCHEVEQUE et Th. CUVIGNY Tet.Lett. (1975) , 3851

5) G. BUCHI et H. WUEST J. org. Chem. (1969) , 34 , 1122

6) J. C. STOWELL J. org. Chem. (1976) , 41 , 560

7) J. F. NORMANT , A. COMMERCON , M. BOURGAIN et J. VILLIERAS Tet. Lett. (1975) , 3833 et réf. citées

8) H. KLEIN , H. EIJSINGA , H. WESTMIJZE , J. MEIJER et P. VERMEER Tet. Lett. (1976) , 947

9) a- B. M. TROST et M.J. BOGDANOWICZ J. amer. chem. Soc. (1972) , 94 ,4777

b- M. J. BOGDANOWICZ , Th. AMBELANG et B. M. TROST Tet. Lett. (1973) , 923

10) E. J. COREY et P. ULRICH Tet. Lett. (1975) , 3685

11) D. A. EVANS , G. C. ANDREWS et B. BUCKWALTER J. amer. chem. Soc. (1974) , 96 , 5560

12) A. WRIGHT , D. LING , P. BOUDJOUK et R. WEST J. amer. chem. Soc. (1972) , 94 , 4784

13) K. OSHIMA , H. YAMAMOTO et H. NOZAKI Bull. chem. Soc. Jap. (1975) , 48 , 1567

14) a- A. J. MURA , D. A. BENNET et Th. COHEN Tet. Lett. (1975) , 4433

b- A. J. MURA , G. MAJETICH , P. A. GRIECO et Th. COHEN Tet. Lett. (1975) , 4437

15) E. J. COREY et D. CANE J. org. Chem. (1970) , 35 , 3405

16) H. ALBRECHT et G. RAUSCHWALBE Synthesis (1973) , 417

17) H. W. THOMPSON et B. S. HUEGI J. chem. Soc. , Chem. Com. (1973) , 636

18) M. JULIA , A. SCHOUTEETEN et M. BAILLARGE Tet. Lett. (1974) , 3433

19) P. COUTROT , M. DREUX et P. SAVIGNAC C. R. Acad. Sci. (1975) , 281(C) , 131

20) A. I. MEYERS , A. C. KOVELESKY et A. F. JURJEVICH J. org. Chem. (1973) , 38 , 2136

21) P. Z. BEDOUKIAN J. amer. chem. Soc. (1957) , 79 , 889

22) H. J. REICH , I. L. REICH et J. M. RENGA J. amer. chem. Soc. (1973) , 95 , 5813

23) B. M. TROST et J. L. STANTON J. amer. chem. Soc. (1975) , 97 , 4019

24) a- D. SEEBACH , M. KOLB et B. T. GROBEL Tet. Lett. (1974) , 3171

b- D. SEEBACH , M. KOLB et B. T. GROBEL Angew. Chem. (1973) , 85 , 42

25) T. M. CRESP , M. V. SARGENT et P. VOGEL J. chem. Soc. Perkin I (1974) , 37

26) K. OSHIMA , K. SHINOJI , H. TAKAHASHI , H. YAMAMOTO et H. NOZAKI J. amer. chem. Soc. (1973) , 95 , 2695

27) E. J. COREY et A. P. KOSIKOWSKI Tet. Lett. (1975) , 925

28) C. KASHIMA , Y. YAMAMOTO et Y. TSUDA J. org. Chem. (1975) , 40 , 526

29) E. J. COREY , B. W. ERICKSON et R. NOYORI J. amer. chem. Soc. (1971) , 93 , 1724

30) Y. LEROUX et C. ROMAN Tet. Lett. (1973) , 2585

31) G. TADENA , P. VERMEER , J. MEIJER et L. BRANDSMA Rec. Trav. chim. Pays Bas (1976) , 95 , 66

32) K. TAKABE , H. FUJIWARA , T. TAKAGIRI et J. TANAKA Tet. Lett. (1975) , 1237 et 1240

33) B. CORBEL , J. PAUGAM , M. DREUX et P. SAVIGNAC Tet. Lett. (1976) , 838

34) M. NARUSE , T. TOMITA , K. UTIMOTO et H. NOZAKI Tetrahedron (1974) , 30 , 835

35) A. SUZUKI , S. NOZAMA , M. ITOH , H. C. BROWN , G. W. KABALKA et G. W. HOLLAND J. amer. chem. Soc. (1970) , 92 , 3503

36) T. NAKAI , H. SHIONO et M. OKAWARA Tet. Lett. (1974) , 3625

37) T. HAYASHI , I. HORI et H. MIDORIKAWA Synthesis (1975) , 727

38) J. STRATING dans N. KHARASCH organic sulfur compounds vol. I , p; 146 ; Pergamon , London 1961 et mémoires précédents de cette série .

39) M. JULIA et D. ARNOULD Bull. Soc. Chim. (1973) , 743 et 746

40) M. JULIA et B. BADET Bull. Soc. Chim. (1975) , 1363

41) a- K. KONDO et D. TUNEMOTO Tet. Lett. (1975) , 1007

b- K. KONDO et D. TUNEMOTO Tet. Lett. (1975) , 1397

c- K. KONDO , E. SAITO et D. TUNEMOTO Tet. Lett. (1975) , 2275

42) a- E. J. WITZEMAN Org. Synth. , New-York John WILEY & sons Inc. 1947 , coll. Vol. II p. 137

b- H. O. BAYER dans Methoden der organischen Chemie (HOUBEN - WEYL) , 1954 , 7/1 p. 371

c- L. I. SMITH et J. A. SPRUNS J. amer. chem. Soc. (1943) , 65 , 1279

43) a- J. S. MEEK et J. S. FOWLER J. org. Chem. (1968) , 33 , 3422

b- L. FIELD et R. D. CLARK J. org. Chem. (1957) , 22 , 1129

44) G. E. VENNSTRA et B. ZWANEBURG Synthesis (1975) , 519

45) H. NORMANT , Th. CUVIGNY et P. SAVIGNAC Synthesis (1975) , 805

46) K. SIROTANOVIC , M. BAJLON-ROCEN et D. GALOVIC Glasnik. Hem. Drustva Beograd (1960-61) , 25/26 , 509 . Chem. Abstr. (1963) , 59 , 8635d

47) a- B. HOLMBERG et E. J. SCHJANBERG Ark. Kemi Mineral geol. (1942) A 15 n° 20 , Chem. Abstr. (1944) 38 , 2943^2

b- V. MIKHAILOVA Zh. Organ. Khim. (1966) , 2 (8) , 1437 ; Chem. Abstr. (1967) , 66 , 104778p

48) a- R. E. DABBY , J. KENYON et R. F. MASON J. chem. Soc. (1952) , 4881

b- M. JULIA et P. WARD Bull. Soc. Chim. (1973) , 3065 et références citées

49) N.D. CHERONIS , J. B. ENTRIKIN et E. M. HODNETT Semimicroqualitative organic analysis , Interscience Publishers 3°Ed. 1965

50) J. T. SCANLAN et D. SWERN J. amer. chem. Soc. (1940) , 62 , 2309

51) C. D. HODGMAN Tables for identification of organic compounds (Handbook) chemical Rubber Publishing company

52) R. HEILMAN , G. de GAUDEMARIS et P. ARNAUD C. R. Acad. Sci. (1956) , 242 , 2008

53) G. MARTIN Ann. Chim. (1959) , 4 , 582

54) Y. THEUS , W. SURBER , L. COLOMBI et H. SCHINZ Helv. Chim. Acta (1955), 38 , 239

55) R. L. LETSINGER et J. G. TRAYNHAM J. amer. chim. Soc. (1950) , 72 , 849

56) H. ADKINS et J. L. R. WILLIAMS J. org. Chem. (1952) , 17 , 980

57) L. GIVAUDEN Brit. P. 1002481 Aug. 25 , 1965 ; Chem. Abstr. (1966) , 64 , 3358c

58) T. TAKESHIMA , K. NAGAOKA , M. YOKOYAMA et S. MORITA Bull. Chem. Soc. Jap. (1959) , 32 , 547

59) D. R. MARSHALL , P. J. THOMAS et C. J. M. STIRLING J. Chem. Soc. Chem. Comm. (1975) , 940

60) Thèse J. M. PARIS 1974 PARIS

61) M. M. BAIZER Organic electrochemistry , M. DEKKER Inc. New-York , 1973

62) E. ELKIK Bull. Soc. chim. (1968) , 283

63) A. GORGUES C. R. Acad. Sci. (1967) , 265(C) , 1130

64) K. A. PARKER et W. S. JOHNSON J. amer. chem. Soc. (1974) , 96 , 2556

65) G. STORK et W. N. WHITE J. amer. chem. Soc. (1956) , 78 , 4604

66) R. M. GERKIN et B. RICKBORN J. amer. chem. Soc. (1967) , 89 , 5850

67) F. NAKATSUBO , Y. KISHI et T. GOTO Tet. Lett. (1970) , 381

68) G. SAUCY , R. MARBET , H. LINDLAR et O. ISLER Helv. chim. Acta (1959) , 42 , 1945

69) a- J. L. SIMMONSEN The Terpenes , Cambridge University Press,1931, Vol. I , p. 68 et 254
b- A. A. NEWMAN Chemistry of Terpenes and Terpenoids Academic Press Inc. London , 1972 .
70) R. HORIUTI , H. OTUKI , O. OKUDA Bull. chem. Soc. Jap. (1939) , 14 , 501
71) W. J. HOULIHAN Perfumery Essent. Oil Record (1964) , 55 , 261 ; Chem. Abstr. (1964),61 , 2899d
72) J. P. MONTHEARD C. R. Acad. Sci. (1965) , 260 , 577
73) K. KOGAMI et J. KUMANOTANI Bull. chem. Soc. Jap. (1968) , 41 , 2530
74) a- R. H. PICKARD , H. HUNTER , W. LEWCOCK , H. S. DE PENNINGTON J. chem. Soc. (1920) , 1248
b- J. DOEUVRE Bull. Soc. chim. (1933) , 53 , 27
c- M. STOLL et P. BOLLE Helv. chim. Acta (1948) , 31 , 1
d- H. E. ZIMMERMAN , J. ENGLISH J. amer. chem. Soc. (1953) , 75 , 2367 et références citées
e- H. E. ZIMMERMAN , J. ENGLISH J. amer. chem. Soc. (1954) , 76 , 2285
75) a- Y. R. NAVES Helv. chim. Acta (1942) , 25 , 732
b- Y. R. NAVES et G. PAPAZIAN Helv. chim. Acta (1942) , 25 , 1023
c- Y. R. NAVES Helv. chim. Acta (1943) , 26 , 162
d- Y. R. NAVES et P. OCHSNER Helv. chim. Acta (1964) , 47 , 51 et références citées
e- E. J. COREY , H. E. ENSLEY , J. W. SUGGS J. org. Chem. (1976) , 41 , 380
76) G. E. W. WOLSTENHOLME et M. O'CONNOR Biosynthesis of Terpenes and Sterols (Ciba Foundation Symposium) J. & A. Churchill Ltd London , 1959 p. 225
77) T. SHISHIBORI Bull. chem. Soc. Jap.(1968) , 41 , 1170
78) T. BASSIRI Parfums , Cosmét. Savons (1956) , 123 , 17 ; Chem. Abstr. (1956) , 50 , 17338g
79) R. C. LUDIN , R. H. ELSKEN , R. A. FLATH , N. HENDERSON , T. R. MON , R. TERANISHI Anal. Chem. (1966) , 38 , 291
80) K. H. SCHULTE-ELTE et G. OHLOFF Helv. chim. Acta (1967) , 50 , 153
81) E. von SYDOW Acta chem. scand. (1963) , 17 , 2504
82) S. HASHIRA , H. OKUDA , A. KOMATSU Japan 8875 (57) 18 Oct. ; Chem. Abstr. (1958) , 52 , 12333h
83) G. M. WHITESIDES ,C. P. CASEY , J. K. KRIEGER J. amer. chem. Soc.(1971) , 93 , 1379
84) Org. Synth. New-York , J. Wiley & Sons Inc. 1947 Coll. Vol. I , p. 554
85) G. POULAIN Bull. Soc. chim. (1964) , 488
86) a- A. POMERANTZ et R. CONNOR J. amer. chem. Soc. (1939) , 61 , 3386
b- F. W. STACEY , J. C. SAUER et B. C. Mc KUSICK J. amer. chem. Soc. (1959) , 81 , 987
87) H. BOHME et U. SITORUS Chem. Ztg (1972) , 96 , 37
88) M. J. PARROTT, D. I. DAVIES J. chem. Soc. Perkin I (1973) , 2205
89) A. E. WOOD et E. J. TRAVIS J. amer. chem. Soc. (1928) , 50 , 1226
90) M. S. NEWMANN et I. UNGAR J. org. Chem. (1962) , 27 , 1238
91) E. E. BLAISE et M. MAIRE Bull. Soc. chim. (1908) , 268
92) L. WILLIMAN et H. SCHINZ (1949) , 32 , 2151
93) Mc KELLIN et H. WILBUR U. S. P. 3.448 392 6-1-1970 ; Chem. Abstr. (1970) , 72 , 66385x
94) M. JULIA , S. JULIA , R. GUEGUAN Bull. Soc. chim. (1960) , 1072
95) S. C. BHATTACHARYYA Tetrahedron (1964) , 20 , 2601
96) P.JOSEPH-NATHAN et A. MANJARREZ Rev. Soc. quim. Mex. (1967) , 11 , 116 ; Chem. Abstr. (1968) ,68 , 87406n
97) P. Z. BEDOUKIAN J. amer. chem. Soc. (1944) , 66 , 651

CHAPITRE II

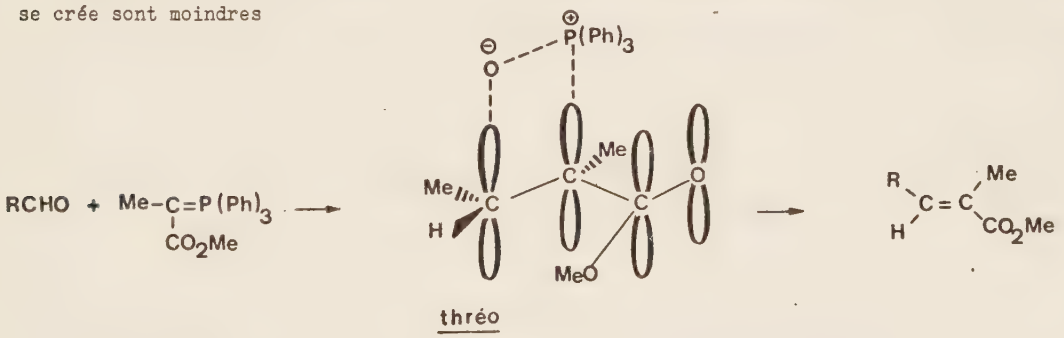
PARTIE THEORIQUE

Le passage d'un halogénure R_1R_2CHX à l'ester ou l'acide α-éthylénique homologue $R_1R_2C{=}CH{-}COOR$ fait immédiatement songer aux classiques réactions de Réformatsky ou de Perkin . La première fournit , par réaction d'un aldéhyde ou d'une cétone avec un α-haloester en présence de zinc métallique,dans un premier temps un ester β-hydroxylé;ce dernier est généralement transformé en l'ester ou l'acide α-éthylénique.

Quant à la seconde,elle consiste à faire réagir sur un aldéhyde aromatique un anhydride d'acide en présence du sel de l'acide correspondant:on obtient directement l'acide α-éthylénique .

Ces réactions parfaitement connues ont déjà fait l'objet de plusieurs mises au point(1,2).Des méthodes récentes ont élargi le champ des possibilités d'accès aux acides ou esters insaturés en utilisant la réaction de Wittig ou ses corollaires(3,4).On sait qu'il est généralement délicat de prédire la stéréochimie de la double liaison qui va se former.Cependant,les réactions utilisant des ylures stabilisés donnent généralement le stéréoisomère E .On admet que cette stéréosélectivité résulte :

- d'une part du caractère thermodynamiquement contrôlé de la réaction (le mélange des bétaines diastéréoisomères,en équilibre avec l'ylure de départ,évolue vers l'isomère le plus stable thréo)
- d'autre part de la décomposition plus rapide de la bétaine thréo dans laquelle les interférences stériques entre les orbitales pi de la fonction carbonyle et celles de la double liaison qui se crée sont moindres

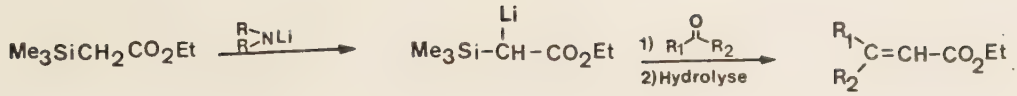


thréo

La proportion d'isomère Z croit avec la réactivité de la fonction carbonyle,traduisant l'évolution vers une réaction cinétiquement contrôlée;la nature du solvant et l'effet de sel ont un rôle primordial dans la stéréochimie des produits obtenus.

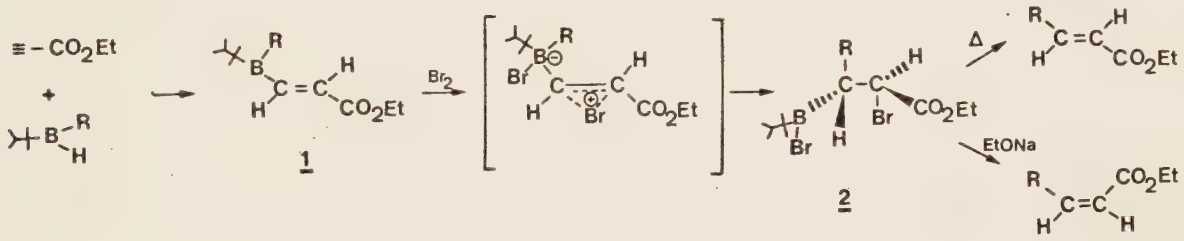
RICKBORN et coll.(5)utilisent le tri n-butylcarbéthoxyméthylidène phosphorane pour obtenir,à partir d'époxydes,des esters α-insaturés:

La condensation du triméthylsilylacétate d'éthyle lithié sur les composés carbonylés(6)conduit avec de bons rendements,aux esters éthyléniques correspondants.Cette méthode complète la réaction classique d'Emmons-Horner d'application difficile dans le cas de cétones encombrées ou facilement énolisables:



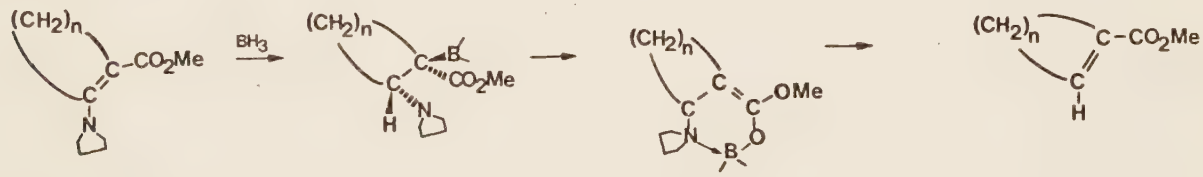
Il est d'ailleurs possible d'obtenir directement l'acide éthylénique par acylation du dianion de l'acide triméthylsilylacétique(7).Nous reviendrons dans le prochain chapitre sur l'intérêt d'une double métallation.

Des études stéréochimiques ont été poursuivies en utilisant d'une part la réaction d'Emmons-Horner de phosphonates chiraux avec des cétènes dissymétriques ou des cyclanones α-substituées racémiques (dans le but de réaliser une synthèse asymétrique de composés chiraux insaturés)(8),d'autre part l'hydroboration du propynoate d'éthyle.Ce dernier cas est plus particulièrement intéressant:le produit d'hydroboration(par le diméthyl-2,3 butyl-2 monoalkylborane)du propiolate d'éthyle 1 fournit le composé 2 par bromation;

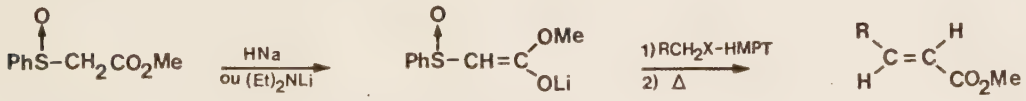


la décomposition thermique de 2 procédant de façon syn conduit à l'isomère E,le traitement basique de 2 ,procédant de façon anti fournit l'isomère Z (9) .

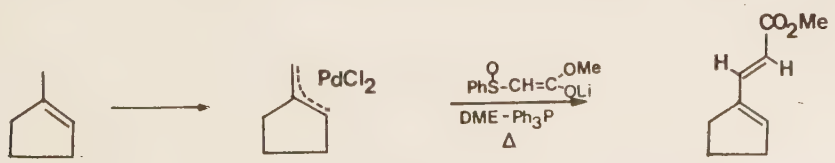
L'hydrogénolyse par le diborane des esters β-énaminés peut s'avérer utile lors de la synthèse de sesquiterpènes(10).On admet d'abord une addition -1,2 du diborane à la double liaison carbone-carbone,suivie d'une migration (énolisation) en un pseudo-cycle à six chaînons lequel se réarrange par un processus concerté d'élimination



TROST et coll.(11) ont utilisé la facilité d'élimination du groupement phénylsulfinyle pour accéder aisément aux esters éthyléniques trans:

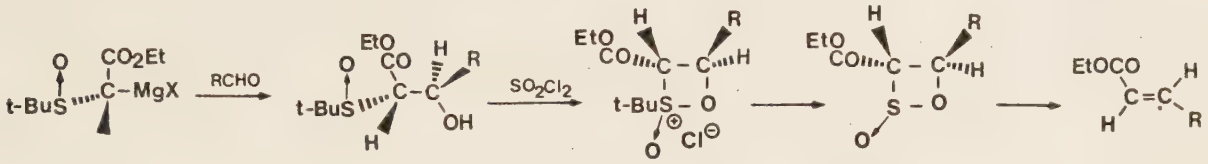


La même expérience a été faite en utilisant comme agent d'alkylation un complexe du palladium;la réaction s'effectue alors dans le diméthoxyéthane ou le diméthylsulfoxyde en présence de phosphine:

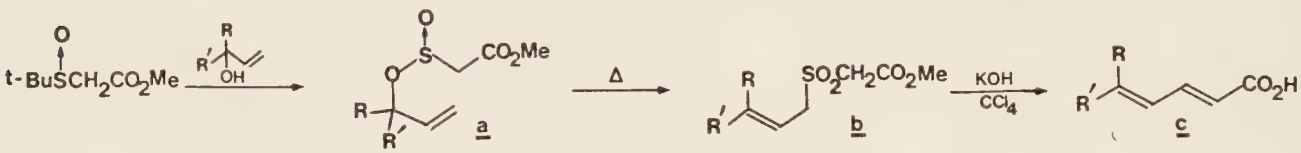


Dans ce dernier cas les rendements sont notablement plus faibles.

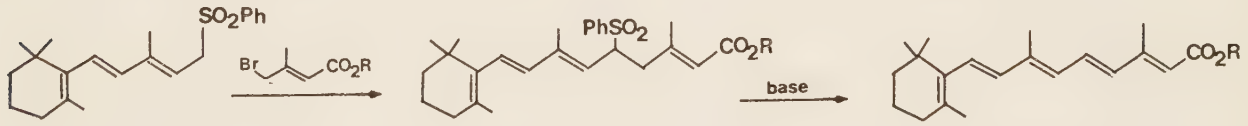
Plus récemment,une équipe de japonais(12)a également utilisé les propriétés des sulfoxydes fonctionnels. Le magnésien de l' α-tertiobutylsulfinylacétate d'éthyle réagit à 0° dans l'éther ou le benzène avec un aldéhyde ou une cétone pour donner un β-hydroxyester α-sulfinylé;le traitement de ce dernier par le chlorure de sulfuryle dans le tétrachlorure de carbone,selon la technique de DURST(13),conduit à l'ester éthylénique correspondant de configuration E.La stéréosélectivité obtenue lors de la réction avec un aldéhyde s'explique par un intermédiaire cyclique:



La réaction de Ramberg-Bäcklund de la sulfone b,facilement obtenue par réarrangement thermique du produit de réaction de l' α-tertiobutylsulfinylacétate d'éthyle avec un alcool allylique,conduit aux acides diéniques c avec des rendements très convenables(14).



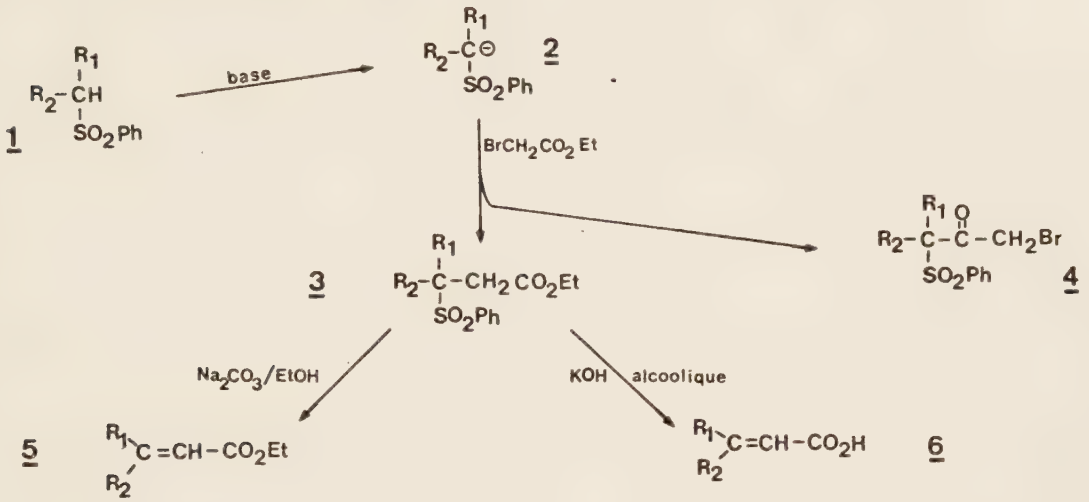
R.LOUWet von ASTEN(15) ont,parallèlement aux travaux de TROST,montré l'utilité synthétique des esters α-sulfinylés,l'élimination en composé α-éthylénique s'effectuant uniquement par chauffage.
JULIA et coll.(16) ont condensé les sulfones métallées en α avec le γ-bromosénécioate d'éthyle avec un très bon rendement.L'élimination basique du sulfinate est ,dans ce cas,aisée et fournit des esters ou acides diéniques.L'acide de la vitamine A ainsi que son ester ont été obtenus de cette manière :



Il s'agissait ensuite d'examiner la généralité de cette voie d'accès.
Le traitement d'une sulfone hydrocarbonée quelconque 1 (facilement accessible,soit par action du sulfinate sur un halogénure,soit par alkylation d'une autre sulfone par un halogénure plus élaboré)par une base forte suivi de l'addition à basse température d' α-bromoacétate d'éthyle conduit,après retour à la température ambiante,à la sulfone fonctionnalisée attendue 3 résultant de la substitution nucléophile sur l'halogène.Toutefois,dans certains cas,la sulfone ester est accompagnée de la sulfocétone bromée résultant d'une attaque du type Claisen de l'anion sur le groupement carbonyle.Dans ce dernier cas un accroissement de la polarité du milieu favorise la réaction souhaitée puisque l'addition de 10% d'hexaméthylphosphoramide au milieu réactionnel(tétrahydrofuranne-hexane)supprime totalement la formation de la sulfocétone bromée 4 au profit de la sulfone ester 3.
Dans l'exemple le plus simple de la méthylphénylsulfone 1a métallée par le n-butyllithium et traitée par le bromoacétate d'éthyle,il n'a pas été observé de produit 3a mais des quantités sensiblement égales

d'acrylate d'éthyle 5a ,qui se polymérise in situ (mais dont on a pu isoler un échantillon et dont l'odeur est caractéristique),et de bromo-1 phénylsulfonyl-3 propanone-2 4a formé par la réaction du type Claisen précédemment signalée.L'addition inverse du lithien de la même sulfone à l'ester α-bromé ne modifie que les proportions des compsés 3a et 4a.

C'est avec l'heptylphénylsulfone 1b (R_1=H,R_2=n-Hex) qu'on a constaté l'influence des conditions expérimentales sur l'orientation de la réaction.L'alkylation dans le tétrahydrofuranne selon la technique précédente conduit à un mélange en proportions égales de produits provenant de la réaction souhaitée et de celle de Claisen.L'addition de 10%(en volume)d'hexaméthylphosphoramide et d'une trace d'iodure de potassium fournit 81% de la sulfone ester accompagnée de seulement 6% de sulfocétone bromée.



L'élimination du groupement sulfonyle est aisément accomplie par reflux du produit de condensation 3 dans l'alcool éthylique absolu en présence de carbonate de sodium sec:on obtient ainsi les esters insaturés 5 de façon quasi quantitative.Le diphényl-3,3 propènoate d'éthyle est obtenu de cette manière avec un rendement global de 70%.Le même composé avait été obtenu par HEILMAN et GLENAT(17) par réaction de Réformatsky sur la benzophénone avec un rendement de 52%.

Les sulfones 3 peuvent également être transformées en acides α-éthyléniques 6 par reflux dans une solution de potasse alcoolique selon la technique décrite par ASHLEY(18).

A une exception près les rendements en acides sont bons.La phénylprénylsulfone 1c(R_1=H,R_2=Me_2C=CH-) conduit ainsi à l'acide δ-méthylsorbique avec un rendement de 76%.

Le méthyl-2 phénylsulfonyl-6 heptène-2 1d (R_1=Me,R_2=Me_2C=CH-CH_2-CH_2-) a été obtenu par alkylation de l'éthylphénylsulfone lithiée par un équivalent de bromure de méthyl-4 pentèn-3yle préparé par ouverture du diméthylcyclopropylcarbinol par l'acide bromhydrique selon la technique de JULIA et coll.(19).L'alkylation de 1d par le bromoacétate d'éthyle fournit un mélange en grande partie désulfoné lequel conduit par élimination au mélange de nérate et géraniate d'éthyle dans les proportions 50/50.

Les rendements et caractéristiques des dérivés obtenus sont consignés dans le tableau de la page suivante.

Les acides et esters insaturés disubstitués en -2,3 sont obtenus dans la configuration E (caractérisée par un couplage de 16Hz).Les positions relatives de R et CO_2Et imposent donc,en admettant une trans-élimination du groupement phénylsulfonyl,une stéréochimie particulière du produit d'alkylation 3:

Alkylation des sulfones 1 $PhSO_2-CH(R_1)(R_2)$ par l' α-bromoacétate d'éthyle

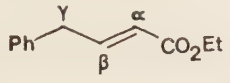
accès aux esters et acides α-insaturés

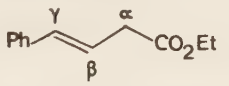
Indice relatif à la sulfone	R_1	R_2	Taux de conversion	Sulfone ester 3 (Rdt)	Sulfocétone bromée 4 (Rdt)	Ester 5 (Rdt)	Acide 6 (Rdt)	Point de fusion de l'acide(°C)
a*	H	H	1	0% (49% de 5)	51% F=98°	—	—	—
a**	H	H	1	0% (61% de 5)	39%	—	—	—
b	H	n-Hex	0,69	14,5% (32% de 5)	43,5%	100%	40%	liquide (20)
b£	H	n-Hex	0,66	81%	6%	100%	40%	"
c	H	$Me_2C=CH-$	1	98% (2% de 5) 60% isolé	0	100%	76%	109° litt(21):109°
d	CH_3	$Me_2C=CH-(CH_2)_2-$	0,53	31% (49% de 5)	0	100%	65%	liquide
e	H	Ph	1	83% F=97° (9% de 5)	0	100%	100%	133° litt(24):133°
f	H	$PhCH_2$	0,73	77,5% (7,6% de 5)	8,8% F=118°	90%$	100% $$	84° litt(22):87°
g	Ph	Ph	1	64% F=130°+ (6% de 5)	0	100%	100%	161° litt(23):160°

* Addition directe;le rendement en produit d'élimination 5 est extrapolé car l'acrylate polymérise en grande partie;**addition inverse,même remarque; £ addition de 10% HMPT en volume et de traces de KI; $ mélange 55/45 des esters α et β -éthyléniques; $$ obtenu uniquement l'isomère β ; + point de fusion peut-être un peu abaissé:l'ester contient des traces de produit de départ inséparable.

L'élimination de $PhSO_2$ est donc analogue à l'élimination d'eau dans les réactions de Réformatsky et de Cope qui conduisent respectivement aux acides et aux nitriles trans(20).

Dans le cas de la sulfone 1f(R_1=H,R_2=$PhCH_2$) la preuve de la présence (unique ou en mélange) de l'insaturation en β dans le résultat de l'élimination et celui de la saponification est apportée par la littérature. Par action de phosphoranes sur les époxydes,GERKIN et RICKBORN(5) obtiennent,entre autres,le phényl-4 butèn-3oate d'éthyle(avec un rendement de 29%)au lieu de son isomère α attendu.Ce dernier s'isomérise facilement par chauffage dans les conditions de la réaction.Les deux isomères s'avérant inséparables par chromatographie,il n'est possible de les distinguer que par résonance magnétique nucléaire.Selon les auteurs l'isomère α présente un doublet de doublet(J=6,5 et 1,7Hz)centré à 3,38ppm dû au





groupement méthylène en position γ ;l'hydrogène en α a l'aspect d'un doublet de triplet(J=15,5 et 1,7Hz) centré à 5,67ppm;quant au proton en β il est masqué par le massif des hydrogènes aromatiques.

L'ester β-éthylénique présente de son côté un doublet(J=6Hz)centré à 3,17ppm dû au groupement méthylène;le proton en β a cette fois l'aspect d'un triplet(J=6Hz)centré à 6,32ppm,et le proton en γ sort curieusement sous la forme d'un singulet à 6,40ppm.Ceci nous permet de dire que le mélange des esters obtenu est constitué des isomères α et β-éthyléniques dans les proportions 55/45.

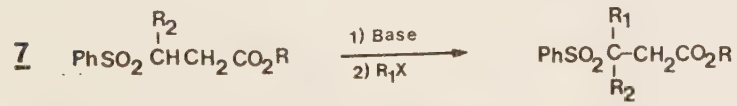
L'obtention de l'acide phényl-4 butèn-3oïque(au lieu de son isomère 6f attendu)par saponification de la sulfone ester ne peut nous étonner.Il est en effet connu(25)que l'acide phényl-4 butèn-2oïque s'isomérise en milieu basique en la forme β préférée.L'acide α éthylénique ayant un point de fusion(F=65°) de plus de vingt degrés inférieur(5,26)à celui de son isomère β (22)(F=87°),la valeur F=84° observée pour l'acide résultant de la saponification de la sulfone 3f ne nous permet pas de douter de la position de l'insaturation.

La réduction des sulfones 3 n'a pas été tentée;on risquait en effet d'obtenir,dans le meilleur des cas, un mélange de produits de réduction et d'élimination,cette dernière s'avérant extrêmement facile dans le cas des esters β phénylsulfonylés.

Nous avons donc une méthode commode pour passer d'un halogénure R_1R_2CHX à l'acide homologue $R_1R_2C=CH-CO_2H$. Elle présentera un avantage lorsque l'halogénure R_1R_2CHX sera plus accessible que le dérivé carbonylé correspondant $R_1R_2C=O$ et/ou quand les groupes R_1 et R_2 porteront des fonctions incompatibles avec les réactions d'organométalliques.

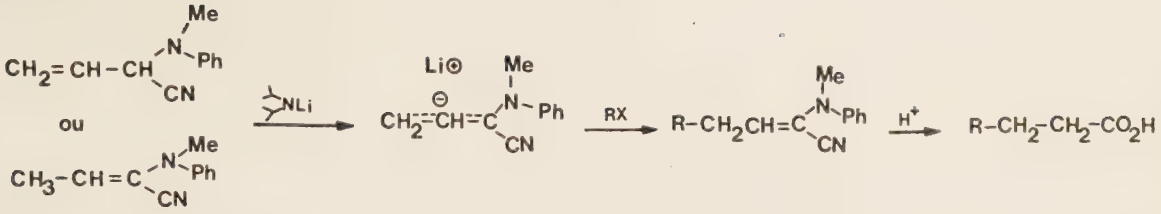
La présente méthode équivaut au couplage éliminant dissymétrique:

La voie symétrique a également été tentée d'une façon analogue à ce qui a été décrit pour accéder aux aldéhydes saturés ou insaturés;nous avons qualifié cette voie de"directe" dans la synthèse d'aldéhydes:



Cette voie aurait,permis par le truchement du synthon 7,d'introduire un carbanion "carboxy-3propènyle". La métallation d'énamines cyanées a permis à ALBRECHT et VONDERHEID(27)d'introduire le carbanion saturé

correspondant:

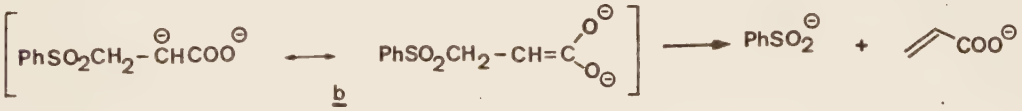


Les esters et acides β sulfonylés 7 sont facilement accessibles par addition du benzènesulfinate de sodium aux esters et acides insaturés correspondants,mais cette réaction est naturellement réversible. BUCKUS et coll.(28)notent en effet que l'action de la potasse diluée suffit à provoquer la rétrocondensation dans le cas de l'acide phénylsulfonyl-3 propionique.

Le phénylsulfonyl-3 propionate d'éthyle a été ainsi obtenu par addition du benzènesulfinate de sodium à l'acrylate d'éthyle en solution aqueuse tamponnée(29) ou,avec un rendement moindre par action du sulfinate sur le bromo-3propionate d'éthyle dans le diméthylformamide.L'acide correspondant est obtenu soit par condensation du sulfinate de sodium sur l'acide acrylique,soit,avec un rendement bien supérieur,par hydrolyse de l'ester déjà obtenu par l'acide chlorhydrique.

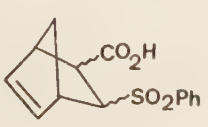
La métallation des sulfones du type 7 a été tentée sur l'acide phénylsulfonyl-3 propionique en espérant que le groupement carboxylate,en défavorisant la formation du carbanion en α ,favoriserait l'anionisation en α du groupement phénylsulfonyle pour générer le dianion a:

Le traitement de cette sulfone par deux équivalents de diisopropylamidure de lithium ne conduit pas au dianion a mais à l'élimination du sulfinate par réaction de rétro-Michael;on a pu en effet isoler au cours d'un essai d'alkylation l'acide benzènesulfonique provenant de l'oxydation du benzènesulfinate généré par élimination.Le dianion b,auquel on peut donner le nom d' "énolate carboxylate de lithium"(30) est présent en quantité suffisamment importante pour déplacer la réaction vers la formation des produits de rétrocondensation.

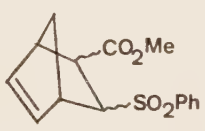


De même le traitement du β phénylsulfonylpropionate d'éthyle par un équivalent de n-butyllithium redonne l'acrylate initial qui polymérise in situ.

MONTANARI et coll.(31) ont pourtant obsrvé,sur un dérivé norbornénique il est vrai,une inversion de configuration en α du groupement phénylsulfonyle dans la sulfone acide c et en α de la fonction carboxyméthyle dans l'ester correspondant d lors du traitement basique de ces composés:



c



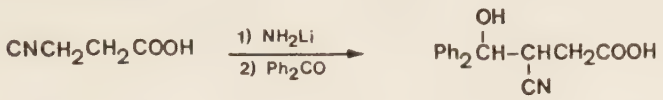
d

Ils constatent en outre une vitesse d'échange supérieure dans le cas des acides cis ce qui s'explique par la répulsion électrostatique entre l'anion carboxylate et l'espèce catalytique DO^- (répulsion plus importante pour l'isomère trans).

Il est remarquable qu'il n'y ait pas dans ce cas d'élimination de sulfinate.Les réactions d'échange et d'inversion ont été étudiées,il est vrai,en milieu alcalin aqueux(soude 0,4N).La métallation de l'acide 7 en milieu aprotique(contenant de plus de l'hexaméthylphosphoramide)facilite peut-être la réaction de rétrocondensation,même si le carbanion se fait partiellement en α de la sulfone.

TRUCE(32a)signale la formation de goudrons lors du traitement du méthylsulfonyl-3 propionate d'éthyle par un équivalent d'éthylate de sodium dans le toluène;il observe le même phénomène en traitant le nitrile correspondant par l'éthylate de sodium dans l'éthanol(32b).

Récemment,des auteurs bulgares(33)ont préparé en particulier le dérivé dilithié en -1,3 de l'acide cyano-3 propionique par l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide;la condensation de la benzophénone leur a permis d'isoler l'hydroxyacide cyané avec 45% de rendement:



Les auteurs ne signalent pas d'élimination parasite.Il est à noter toutefois que la fonction nitrile constitue un groupe partant bien mauvais vis à vis du groupement phénylsulfonyle.STIRLING(34) donne un rapport de constantes de vitesse de 10^8 en faveur du départ de la sulfone dans l'élimination E_1cb.

On peut espérer qu'une alkylation de la sulfone acide par transfert de phase,conditions qui se rapprocheraient le plus de celles de MONTANARI,sera possible.

La métallation sélective de molécules comportant les fonctions sulfone et acide(ou ester)plus éloignées l'une de l'autre que dans 7 ne devait pas,à priori,se heurter à l'élimination rencontrée ci-dessus.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les remarques générales faites en début de partie expérimentale du chapitre précédent sont valables encore ici.

L' α-bromoacétate d'éthyle séché sur carbonate de sodium est distillé à la pression atmosphérique et conservé sous atmosphère inerte à 0°.

Dans la description des spectres RMN nous désignerons par a , b et c les hydrogènes situés respectivement en α , β , et γ de la fonction acide ou ester des composés insaturés.

A MODE OPERATOIRE GENERAL

Alkylation des sulfones 1 par l' α-bromoacétate d'éthyle

A une solution 0,2M de sulfone dans le THF anhydre on ajoute à -78°, sous atmosphère d'azote, un équivalent d'une solution de n-BuLi dans l'hexane. Après deux heures d'agitation à 0°, on refroidit à -78° pour ajouter un équivalent de bromoester. L'agitation est poursuivie à 25° durant environ 20h. Après hydrolyse à 0° par une solution saturée de chlorure d'ammonium, le mélange est extrait à l'éther, lavé à neutralité et séché sur sulfate de magnésium.

Elimination en ester insaturé 5

La sulfone 3 en solution environ 0,07M dans l'éthanol est refluée 4 à 5h en présence de 3 équivalents de carbonate de sodium. La solution refroidie est versée dans la saumure et extraite soigneusement à l'éther; les phases éthérées réunies sont lavées à l'eau et séchées sur $MgSO_4$.

Saponification en acide insaturé 6

2mmoles de sulfone 3 sont traitées par 10cm^3 d'une solution aqueuse 2,55M de potasse alcoolique préparée par dissolution de 10g de potasse dans 70cm^3 d'éthanol à 95%. Après un reflux de 10mn la solution refroidie est acidifiée et extraite à l'éther. Après lavage à neutralité la solution organique est séchée sur $MgSO_4$. L'acide brut est purifié par cristallisation lorsqu'il est solide.

B ALKYLATION DE SULFONES PAR LE BROMOACETATE D'ETHYLE:ACIDES ET ESTERS α-ETHYLENIQUES

I - Acrylate d'éthyle , acide acrylique

Alkylation de la méthylphénylsulfone 1a par le bromacétate d'éthyle

a- Addition directe

* A 3,12g(20mmoles)de méthylphénylsulfone lithiée(le lithien blanc cristallise)dans 100cm^3 de THF on ajoute à -78° 3,34g(20mmoles) de bromoester:la solution prend une coloration brune. On constate à l'hydrolyse une forte odeur acrylique;le traitement habituel fournit un résidu solide marron qui,après purification sur colonne de silice (éluant CH_2Cl_2) et recristallisation dans l'éther,donne 2,824g(51%)de cristaux blancs brillants F=98° correspondant à 4a

IR(KBr) : 1740(TF),1310(TF),1145(TF)

RMN : 8-7,5ppm massif 5H répartis en 2+3 ($PhSO_2$)
4,43ppm singulet 2H (CH_2Br)
4,16ppm singulet 2H (CH_2SO_2)

Masse : m/e= 278 et 276(P+1 et P-1 intensités égales);197(P-Br);183(P-CH_2Br)
141($PhSO_2$);77(C_6H_5=100%)

Analyse : $C_9H_9BrO_3S$

* La même expérience est réitérée en ajoutant le bromoester à -40°.Le résultat,après extraction a l'aspect d'un résidu gommeux;après purification sur colonne on isole 1,14g d'un mélange (86:14)de méthylphénylsulfone inchangée et de bromo-1 phénylsulfonyl-3 propanone-2 4a avec un rendement global de 34,5% (moins de 5% de 4a).

b- Addition inverse

A une solution de 3,34g(20mmoles)de bromacétate d'éthyle dans 20cm^3 de THF on siphonne à -40° le dérivé lithié de la méthylphénylsulfone préparé dans 140cm^3 de THF.La solution agitée 12h à 25° permet de récupérer 1,934g (39%) de sulfocétone bromée identique à la précédente.

c- Mise en évidence de l'acrylate d'éthyle

Après hydrolyse de l'expérience réalisée en a) le mélange réactionnel est distillé;on récupère ainsi un échantillon d'acrylate d'éthyle contenant du THF.Le spectre RMN du mélange permet d'affirmer la présence d'acrylate caractérisé par les massifs des protons éthyléniques résonnant à 6,20(2H) et 5,8(1H)ppm.

II - Acide nonèn-2oïque , nonèn-2oate d'éthyle

1) Phénylsulfonyl-3 nonanoate d'éthyle 3b

1a- Alkylation sans HMPT

A partir de 4,8g(20mmoles) d'heptylphénylsulfone et de 3,34g(20mmoles) de bromacétate on

obtient 5,456g d'un mélange de quatre composés.La séparation de 1,810g de ce mélange permet d'isoler par ordre d'élution décroissant:

- 271mg (22%) de trans nonèn-2oate d'éthyle 5b pur en CPV

IR : 1720(TF),1645(F),1270(F),et 1170(F) valence C-O,975(m) liaison trans

RMN : 7ppm H_b doublet de triplet (J_{ab}=15,5Hz , J_{bc}=7Hz)
5,82ppm H_a doublet de triplet (J_{ac}=1Hz)
4,19ppm quadruplet 2H (J=7Hz)
2,2ppm massif $2H_c$
1,25ppm triplet 3H (J=7Hz)
1,6-0,8ppm massif 13H

- 718mg (30%) de bromo-1 phénylsulfonyl-3 nonanone-2 4b

IR : 1730(TF), 1315(TF),1150(TF)

RMN : 8-7,5ppm massif 5H
4,8-4ppm multiplet complexe(CH-SO_2 et CH_2Br)
2-0,7ppm massif 13H

Masse : m/e=363 et 361(P+1 et P-1),281(P-Br),267(P-CH_2Br),143($PhSO_2H_2$), 77(C_6H_5=100%)

Analyse : $C_{15}H_{21}O_3BrS$

- 489mg (31%) de sulfone de départ inchangée(conversion 69%)

- 214mg (10%) de phénylsulfonyl-3 nonanoate d'éthyle 3b

IR : 1735(TF),1310(TF),1150(TF)

RMN : 8-7,5ppm massif 5H
4,11ppm quadruplet CH_2O (J=7Hz)
3,6ppm multiplet complexe CH-SO_2
2,8ppm multiplet complexe CH_2-COO
1,21pp triplet 3H (J=7Hz)
2-0,8ppm massif 13H

Masse : m/e=326=(P)

Analyse $C_{17}H_{26}O_4S$

1b- Condensation en présence de HMPT et d'iodure de potassium

A 4,8g(20mmoles)d'heptylphénylsulfone lithiée on ajoute un équivalent de bromoacétate d'éthyle puis 10cm^3 de HMPT et quelques cristaux de KI séchés.Après le même temps de réaction que l'expérience précédente on sépare par CCE:

- 4% de bromo-1phénylsulfonyl-3 nonanone-2 4b
- 34% de sulfone inchangée
- 53% de phénylsulfonyl-1 nonanoate d'éthyle

2) Trans nonèn-2oate d'éthyle 5b

1 mmole (326mg) de sulfone ester fournit après traitement carbonate-éthanol 183mg(100%) d'ester éthylénique trans dont les caractéristiques sont identiques à celles du produit obtenu dans l'expérience ci-dessus.

3) Acide trans nonèn-2oïque 6b

228mg (0,7mmole)de sulfone ester 3b sont reflués 10mn avec 3,5cm^3 d'une solution de potasse al-

-coolique.Les 125mg obtenus sont purifiés par CCE (silice-éther).On ne récupère que 44mg(40%) d'acide éthylénique

IR : massif très large dû à l'hydroxyde(3500-3000),1695(TF),1650(F),1300(F), 980(m)

RMN : 11,65ppm singulet large (OH)
7,15ppm H_b doublet de triplet (J_{ab}=16Hz , J_{bc}=7Hz)
5,85ppm H_a " " " (J_{ac}=1,5Hz)
2,2ppm quadruplet grossier 2H ($CH_2C{=}C$)
1,33ppm singulet massif 8H
0,88ppm grossier triplet 3H

III - Méthyl-5 hexadièn-2,4oate d'éthyle , acide méthyl-5 hexadièn-2,4oïque (acide δ-méthylsorbique)

1) Méthyl-5 phénylsulfonyl-3hexèn-3oate d'éthyle 3c

6,3g(30mmoles) de phénylprénylsulfone 1c lithiée(anion orangé) sont traités par 5g(30mmoles) de bromoacétate d'éthyle.On constate(CCM)la présence de deux produits après réaction:l'un migrant sensiblement comme la sulfone de départ,l'autre nettement au-dessus.Par cristallisation à -78° dans l'éther et filtration à -30° on isole 5,3g(60%)d'huile incolore,pure en CCM,migrant pratiquement comme la sulfone initiale et qui s'avère être le méthyl-5 phénylsulfonyl-3 hexèn-4oate d'éthyle 3c

IR : 1740(TF),1310(TF),1150(TF)

RMN : 8-7,5ppm massif 5H
5,01ppm doublet d'heptuplet (J=11 et 1Hz) $H{-}C{=}CMe_2$
4,6-4ppm multiplet complexe $CH{-}SO_2$
4,15ppm quadruplet CH_2O (J=7Hz)
3,4-2,4ppm partie de système complexe CH_2COO
1,67ppm doublet 3H (J=1Hz)
1,23ppm doublet " "
1,2ppm triplet 3H (J=7Hz)

Masse m/e=296(P),250(P-C_2H_5OH),210(P-CH_2CO_2Et),155(P-$PhSO_2$=100%),125(P-$PhSO_2H$ -C_2H_5)

Analyse : $C_{15}H_{20}O_4S$

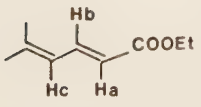
Le filtrat évaporé(3,629g)contient d'après la CCM la sulfone ester 3c mélangée au produit d'élimination 5c.On sépare effectivement 6% (rendement total) de méthyl-5 hexadièn-2,4oate d'éthyle 5c(identique au produit obtenu par élimination)ainsi que 34% de sulfone ester 3c supplémentaire
Le rendement en sulfone s'élève donc à 94%

2) Méthyl-5 hexadièn-2,4oate d'éthyle 5c

L'élimination de 592mg(2mmoles)de sulfone 3c fournit 305mg(99%) de δ-méthylsorbate d'éthyle 5c

IR : 1710(TF),1635(F),1610(m),990(m-F),880(m)

RMN : 7,61ppm H_b doublet de doublet (J_{ab}=15Hz , J_{bc}=12Hz)
6ppm H_c doublet à structure fine (J_{ac}<1Hz)
5,78ppm H_a doublet
4,2ppm quadruplet 2H (J=7Hz)
1,87ppm singulet à peine dédoublé 6H (J<1Hz)
1,27ppm triplet 3H (J=7Hz)



3) Acide méthyl-5 hexadièn-2,4oïque 6c

La saponification de 592mg(2mmoles)de sulfone 3c fournit,après recristallisation dans le mélange éthanol-eau(50/50) 192mg(76%) de cristaux blancs F=108-9° (litt(21):109°)

IR(KBr) : 3300-2500(massif OH lié),1680(TF),1620(TF)

RMN : 11,41ppm 1H singulet large
7,72ppm H_b doublet de doublet (J_{ab}=15,5Hz , J_{bc}=11,5Hz)
6,05ppm H_c doublet de multiplet
5,8ppm H_a " " "
1,9ppm singulet 6H

Masse : m/e=126(P),111(P-CH_3),81(P-COOH)

IV - Diméthyl-3,7 octadièn-2,6oate d'éthyle , acide diméthyl-3,7 octadièn-2,6oïque

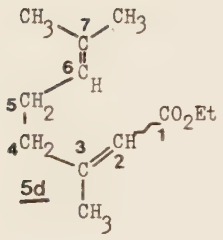
1) Méthyl-2 phénylsulfonyl-6 heptène-2 1d

Il est préparé par addition du bromure de méthyl-4 pentèn-3yle à l'éthylphénylsulfone lithiée. rendement:75%.Ses caractéristiques spectrales sont données dans la partie expérimentale du chapitre précédent(D,VI,1).

2) Diméthyl-3,7 phénylsulfonyl-3 octèn-6oate d'éthyle 3d

L'alkylation de 2,52g(10mmoles)de la sulfone précédente par le bromacétate d'éthyle(1,67g=10mmoles) fournit 3,348g de produit brut.Une séparation par CCE permet d'isoler dans l'ordre d'élution décroissant:

- un mélange 40/60 de bromacétate restant et d'ester insaturé 5d;ce mélange repurifié donne 510mg (26%) d'un mélange des esters 5d Z et E (50/50 évalué par CPV:ECNSS M 5% , 130°)



5d

IR : 1715(TF),1645(F),1220(TF),1150(TF),855(F)

RMN : 5,71ppm H_2 singulet
5,1ppm triplet très large H_6
4,15ppm quadruplet (J=7Hz) CH_2O
2,8-2ppm multiplet 4H en 5 et 6
2,15ppm doublet (J=1,5Hz) CH_3-C=C de l'isomère trans
1,88ppm " " " " cis
1,65ppm deux singulets (méthyles géminaux)
1,25ppm triplet 3H (J=7Hz)

- 1,189g (47%) de sulfone de départ (conversion 53%)
- 550mg (16%) de la sulfone ester attendue 3d

IR : 1735(TF),1300(TF),1150(TF)

RMN : 8-7,5ppm massif 5H
5,08ppm triplet grossier large CH=C-
4,15ppm quadruplet CH_2O (J=7Hz)
2,75ppm centre d'un système AB (J=15Hz) CH_2COO
2,3-1,2ppm massif-CH_2-CH_2-
1,66ppm singulet large 6H $(CH_3)_2C$=
1,43ppm singulet 3H méthyle tertiaire
1,23ppm triplet 3H (J=7Hz)

Masse : m/e=338(P)

3) Diméthyl-3,7 octadièn-2,6oate d'éthyle 5d

A partir de 338mg(1mmole)de sulfone 3d on isole,après traitement par le carbonate dans l'alcool 195mg(100%) d'un mélange 50/50 de nérate et géraniate d'éthyle identique au mélange obtenu ci-dessus.

4) Acide diméthyl-3,7 octadièn-2,6oïque 6d

550mg(1,6mmoles)de la sulfone 3d saponifiés par la potasse alcoolique conduisent après purification(silice;C_6H_{12}-CH_2Cl_2-AcOEt:50/45/5)à 174mg(65%)d'un liquide dont les spectres indiquent qu'il s'agit d'un mélange des acides nérique et géranique dans les proportions sensiblement identiques à celles des esters correspondants

IR : 3300-2500(OH lié),1680(TF),1630(TF),850(m)

RMN : 12,3ppm H acide singulet
5,73ppm singulet =CH-COO
5,16ppm triplet grossier large 1H (Me_2C=CH-)
2,8-1,8ppm multiplets 4H adjacents aux doubles liaisons
2,16ppm CH_3-C= isomère trans
1,92ppm " " cis
1,65ppm deux singulets distants de 4Hz $(CH_3)_2C$=

Masse : m/e=168(P)

V - Cinnamate d'éthyle , acide cinnamique

1) Phényl-3 phénylsulfonyl-3 propionate d'éthyle 3e

4,64g(20mmoles) de benzylphénylsulfone lithiée dans 140cm^3 de THF (dilution nécessaire car le lithien prend en masse)et traités par 3,34g(20mmoles)de bromacétate d'éthyle donnent un composé brut cristallisé;le lavage des cristaux au pentane permet après évaporation de ce solvant d'isoler 9% de cinnamate d'éthyle identique à un échantillon authentique.Le solide est recristallisé plusieurs fois dans l'éther.On isole 5,27g (83%) de cristaux blancs F=97°

IR : 1725(TF),1225(TF),1300(TF),1150(TF)

RMN : 7,7-7ppm 10H répartis grossièrement en deux massifs
4,7ppm 1H partie X d'un système ABX
4,05ppm quadruplet 2H (J=7Hz)
3,7-2,8ppm 2H partie AB du système ABX
1,17ppm triplet 3H (J=7Hz)

Masse : m/e=318(P),273(P-C_2H_5O),232(P-CH_2CO_2Et+H),177(P-$PhSO_2$),91($PhCH_2$ =100%)

Analyse $C_{17}H_{18}O_4S$

L'acide correspondant est connu(29b) ainsi que l'isomère phénylsulfonylé en position 2(35) .

2) Trans cinnamate d'éthyle 5e

318mg(1mmole)de sulfone 3e traités dans les conditions d'élimination (reflux 2h) fournissent un mélange 20/80 de sulfone inchangée et d'ester insaturé

RMN : 7,4ppm 5H multiplet
7,22ppm H_b J_{ab}=16Hz
6,9ppm H_a
4,25ppm 2H quadruplet J=7Hz
1,28ppm 3H triplet

Un essai d'élimination par le carbonate dans le benzène n'a donné aucun résultat(sulfone inchangée).

3) Acide trans cinnamique 6e

La saponification de 636mg(2mmoles)de phénylsulfonyl-3 dihydrocinnamate d'éthyle suivie d'une recristallisation dans le mélange MeOH-H_2O(1:1) fournit 371mg(100%) de cristaux F=133° (litt= 133°(24)) . RMN:11,76ppm(1H);7,55ppm(5H);7,35ppm(H_b);7ppm(H_a).

VI - Phényl-4 butènoates d'éthyle , acide phényl-4 butèn-3oïque

1) Phényl-4 phénylsulfonyl-3 butyrate d'éthyle 3f

La condensation de 20mmoles de bromacétate sur 20mmoles de phénétylphénylsulfone lithiée est terminée après 8h.Le mélange des quatre produits obtenus est chromatographié (CCE); on récupère ainsi dans l'ordre décroissant d'élution (séparation effectuée sur 20,5% du mélange brut):

- 43,5mg (3%) de phényl-4 butèn-2oate d'éthyle 5f dont la RMN est caractéristique (5)

  7,3ppm singulet 5H
  7,2ppm environ H_b masqué
  5,83ppm H_a doublet de triplet (J_{ac}=1,5Hz , J_{ab}=16Hz)
  4,2ppm quadruplet CH_2O (J=7Hz)
  3,51ppm doublet de doublet $2H_c$ (J_{bc}=6,5Hz , J_{ac}=1,5Hz)
  1,26ppm triplet 3H (J=7Hz)

- 97,3mg (6,5%) d'un solide F=118° auquel on attribue la structure du bromo-1-phénylsulfonyl-3 butanone-2 4f

  IR(KBr) : 1740(TF),1300(TF),1140(TF)

  RMN : 8-7,5ppm massif 5H($PhSO_2$)
  7,5-7ppm massif 5H(phényle)
  4,84ppm 1H partie de système ABX
  4ppm singulet 2H (CH_2Br)
  3,6-2,8ppm multiplet 2H ,partie AB du système ABX

  Masse : m/e=368 et 366(P+1 et P-1 même intensité),287(P-Br), 273(P-CH_2Br),245(P-$COCH_2Br$),227 et 225(perte de $PhSO_2$)

- 268mg (27,5%) de sulfone 1f inchangée

- 771mg (57%) de sulfone ester 3f

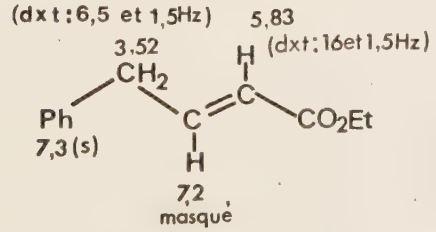
  IR : 1735(TF),1305(TF),1220(F),1145(TF)

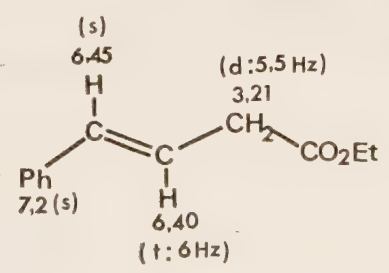
  RMN : 8,1-7,5ppm 5H ($PhSO_2$) répartis en 2+3
  7,2ppm singulet 5H
  4,2-2ppm suite de multiplets totalisant 7H;le quadruplet CH_2O est discernable
  1,07ppm triplet(J=7Hz) 3H

  Masse : m/e=332(P)

2) Elimination en phényl-4 butènoates d'éthyle

Les 771mg précédents (2,32mmoles)dans 35cm^3 d'alcool sont reflués avec 740mg de carbonate de sodium;on isole 400mg (90%) d'un mélange 55/45 d'esters α et β-éthyléniques (dosage effectué par RMN sur le méthylène) (5) :





3) Saponification en acide phényl-4butèn-3oïque

332mg (1mmole) de sulfone ester 3f traités au reflux par 5cm^3 de potasse alcoolique fournissent après recristallisation dans le mélange méthanol-eau(50:50) 160mg (99%) de cristaux F=84°. L'acide α-éthylénique ayant un point de fusion de 65° (5) et l'isomère β fondant à 87° (22) nous sommes probablement en présence de l'isomère β ce que nous confirme la RMN:

11,6ppm : singulet 1H
7,35ppm : singulet 5H
6,49ppm singulet 1H (H_c)
6,39ppm triplet 1H (J=6Hz) H_b
3,3ppm doublet 2H (J=6Hz)

IR(KBr) :1700(TF),975(F)

VII - Phényl-3 cinnamate d'éthyle , acide phényl-3 cinnamique

1) Diphényl-3,3 phénylsulfonyl-3 propionate d'éthyle 3g

3,16g(20mmoles)de diphénylméthylphénylsulfone 1g sont traités par un équivalent de bromoacétate d'éthyle et agités une nuit avant hydrolyse.Le mélange brut montre (CCM) la présence de deux produits;par cristallisation dans l'éther on sépare un solide.La fraction liquide évaporée(956mg) est constituée d'un mélange 50/50 de bromoacétate de départ et d'ester résultant de l'élimination 5g (rendement global 6%).Le solide,pur en CCM, est analysé par RMN et se révèle contenir une proportion non négligeable de produit de départ(visible par l'hydrogène tertiaire résonnant à 5,35ppm.Après plusieurs recristallisations (éther,CH_2Cl_2-pentane,AcOEt-C_6H_{12})la proportion de 1g dans les 5g (64%) récupérés est inférieure à 5% F=130°

IR(KBr) : 1720(TF),1295(TF),1140(TF)

RMN : 7,7-7,1ppm 15H répartis en deux massifs 5 et 10H
3,83ppm quadruplet 2H (J=7Hz)
3,72ppm singulet 2H 0,92ppm triplet 3H (J=7Hz)

Masse : m/e=349(P-C_2H_5O),253(P-$PhSO_2$),167(PhCHPh=100%),103(PhC_2H_2),77(Ph)

Analyse : $C_{23}H_{22}O_4S$ léger défaut d'oxygène observé

2) Phényl-3 cinnamate d'éthyle 5g

788mg(2mmoles) de la sulfone 3g traités par le carbonate dans l'alcool au reflux donnent une huile;la sulfone 1g contenue dans le produit de départ est éliminée par cristallisation dans l'éther froid.On récupère 480mg d'huile incolore(95%)pure en CCM

IR : 1720(TF),1700(éplt,F),1260(f),1160(TF)

RMN : 7,27ppm singulet 10H
6,38ppm singulet H éthylénique
4,05ppm quadruplet 2H (J=7Hz)
1,06ppm triplet 3H (J=7Hz)

3) Acide phényl-3 cinnamique 6g

La saponification de 788mg(2mmoles)de sulfone ester 3g fournit,après deux recristallisations (éther-pentane puis méthanol-eau)398mg(90%)d'un solide blanc F=161° (litt(23):160-1)

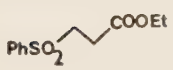
IR(KBr) :3300-2500(OH lié),1690(TF),1665(TF),1610(TF),1280(TF),1210(TF)

RMN : 10,65ppm massif étalé 1H
7,3ppm singulet 10H
6,35ppm singulet 1H

C ESSAIS D'ALKYLATION DE L'ACIDE PHENYLSULFONYL-3 PROPIONIQUE ET DE SON ESTER

I - Phénylsulfonyl-3 propionate d'éthyle 7(R=C_2H_5) (29a)

2g de benzènesulfinate de sodium dihydrate(10mmoles)sont dissous dans 15cm^3 d'eau contenant 1,36g de phosphatemonopotassique(10mmoles);on ajoute 1,1g d'acrylate d'éthyle(11mmoles)et agite 4 jours à 25°. La couche inférieure formée est séparée et la phase aqueuse extraite à l'éther;les phases organiques réunies sont séchées sur $MgSO_4$.Après évaporation partielle du solvant,la sulfone est cristallisée à froid dans l'éther;on isole 1,65g(68%)de cristaux blancs F=33°



IR(KBr) :1730(TF),1310(TF),1250(F),1150(TF)

RMN : 8,1-7,5ppm massif 5H
4,1ppm quadruplet CH_2O (J=7Hz)
3,4ppm multiplet (CH_2SO_2)
2,7ppm centre d'un multiplet 2H symétrique du précédent(CH_2COO)
1,2ppm triplet 3H (J=7Hz)

Masse : 242(P),214(P-C_2H_4),197(P-C_2H_5O),142(PhSO_2H),125(PhSO),77(Ph=100%)

Analyse : $C_{11}H_{14}O_4S$

II - Acide phénylsulfonyl-3 propionique 7(R=H)

1) Par hydrolyse acide de l'ester (29a)

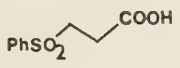
2g de sulfone ester 7 (8,3mmoles) sont agités à 25° dans 60cm^3 d'acide chlorhydrique à 30%. Après deux jours les cristaux formés sont essorés:on récupère 1,36g(77%) d'acide dont les caractéristiques sont identiques au composé obtenu par l'autre voie.

2) Addition du sulfinate à l'acide acrylique

2g de benzènesulfinate de sodium dihydrate(10mmoles)dans 15cm^3 d'eau contenant 1,36g de KH_2PO_4 (10mmoles) agités avec 11mmoles d'acide acrylique conduisent dans les mêmes conditions que pour l'ester à 856mg de l'acide correspondant(40%) F=126-7° (litt(29b)=125-7)

IR(KBr) :3300-2500(OH lié),1700(TF),1300(TF),1150(TF)

RMN (90MHz, dans l'acétone d6) :



8-7,5ppm massif 5H
3,5ppm triplet légèrement découplé (CH_2-SO_2)
2,7ppm triplet symétrique du précédent (CH_2-COO)

Masse : m/e=214(P),142($PhSO_2$),77(Ph=100%)

Analyse : $C_9H_{10}O_4S$

III - Essais d'alkylation de l'acide phénylsulfonyl-3propionique ou de son ester

1) Essai témoin : alkylation de l'acide acétique (36)

1,01g de diisopropylamine(10mmoles)dans 10cm^3 de THF sont traités sous azote à -20° par un équivalent de n-butyllithium (en solution hexanique) goutte à goutte.Après quelques minutes on ajoute lentement 300mg d'acide acétique anhydre(5mmoles)puis 5cm^3 de HMPT.Après 2h d'agitation on ajoute 825mg de bromure d'hexyle(5mmoles)à 0°.Aprés 15h de réaction le mélange est versé dans la soude,extrait une première fois à l'éther de pétrole et réacidifié avant d'extraire à l'éther.La phase éthérée,après traitements habituels,fournit 480mg (67%) d'acide octanoïque identifié à un échantillon d'acide caprylique authentique.

2) Alkylation des composés 7

* A 6 mmoles de diisopropylamidure de lithium préparé comme ci-dessus,on ajoute 600mg de la sulfone acide 7(2,8mmoles)dissoute dans 5cm^{3}de THF puis 1,5cm^{3}de HMPT;l'agitation est poursuivie une heure à 25° avant d'ajouter à -30° D_2O , n-HexBr ou $PhCH_2Cl$.On constate dans tous les cas une forte odeur acrylique à l'hydrolyse.Le résultat ne semble comporter que des produits de dégradation(CCM).Différents essais d'addition directe ou inverse n'ont jamais permis d'améliorer ce résultat.

Dans un cas seulement (bromure d'hexyle)on isole en CCE un composé insoluble dans les solvants usuels mais parfaitement soluble dans l'eau;après lavages à l'acétone on isole 75mg d'un solide blanc:

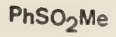
F > 350°

IR(KBr) :3430(F),1200(TF)

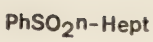
RMN(D_2O) : 8,5-8ppm massif 5H
5ppm singulet

Ces caractéristiques nous ont conduit à admettre qu'il s'agit de l'acide benzènesulfonique $PhSO_3H$ (rendement 17%)

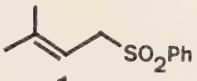
* Les essais de métallation de l'ester de 7 n'ont pas donné de meilleurs résultats.



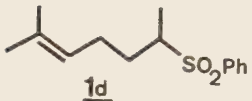
1a



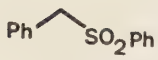
1b



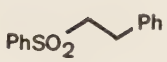
1c



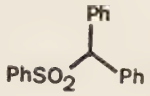
1d



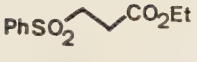
1e



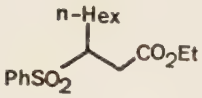
1f



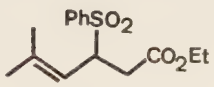
1g



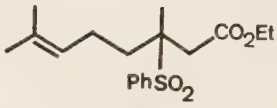
3a



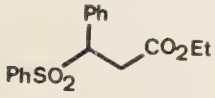
3b



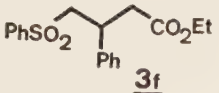
3c



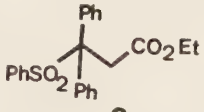
3d



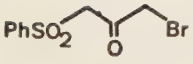
3e



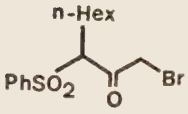
3f



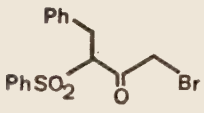
3g



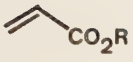
4a



4b



4f

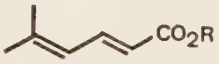


R=Et 5a

R=H 6a

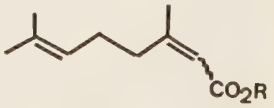
5b

6b



5c

6c



5d

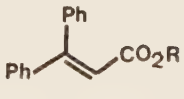
6d

R=Et 5e

R=H 6e

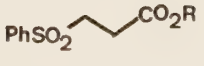
5f

6f



5g

6g



7

BIBLIOGRAPHIE

1) R. L. SHRINER Organic Reactions , John Wiley & sons , New York , T. 1 , chap.1 et 8

2) M. W. RATHKE Organic Reactions , John Wiley & sons , New York , T. 22 , chap. 4

3) J. REUCROFT et P. G. SAMMES Quaterly Reviews (1971) , 25 , 135

4) H. O. HOUSE Modern Synthetic Reactions 2ème édition , W. A. Benjamin Inc. , (1972) , p. 682

5) R. M. GERKIN et B. RICKBORN J.amer. chem. Soc. (1967) , 89 , 5850

6) H. TAGUCHI , K. SHIMOJI , H. YAMAMOTO et H. NOZAKI Bull. chem. Soc. Jap. (1974) , 47 , 2529 et références citées

7) P. A. GRIECO , C. J. WANG et S. D. BURKE J. chem. Soc. (1975) , 537

8) S. MUSIEROWICZ , A. WROBLEWSKI et H. KRAWCZYK Tet. Lett. (1975) , 437

9) E. NEGISHI , G. LEW et T. YOSHIDA J. org. Chem. (1974) , 39 , 2321

10) J. FROBORG , G. MAGNUSSON et S. THOREN Tet. Lett. (1975) , 1621

11) B. M. TROST , W. P. CONWAY , P. E. STREGE et T. J. DIETSCHE J. amer. chem. Soc. (1974) , 96 , 7165 et références citées

12) J. NOKAMI , N. KUNIEDA et M. KINOSHITA Tet. Lett. (1975) , 2179

13) F. JUNG , N. K. SHARMA et T. DURST J. amer. chem. Soc. (1973) , 95 , 3420

14) P. A. GRIECO et D. BOXLER Synth. Comm. (1975) , 315

15) J. J. A. von ASTEN et R. C. LOUW Tet. Lett. (1975) , 671

16) M. JULIA et D. ARNOULD Bull. Soc. chim. (1973) , 743 et 746

17) R. HEILMAN et R. GLENAT Bull. Soc. chim. (1955) , 1586

18) W. C. ASHLEY et R.L. SHRINER J. amer. chem. Soc. (1932) , 54 , 4410

19) M. JULIA , S. JULIA et R. GUEGUAN Bull. Soc. chim. (1960) , 1072

20) H. SLIWA et P. MAITTE Bull. Soc. chim. (1962) , 369

21) M. JULIA et J. BULLOT Bull. Soc. chim. (1960) , 28

22) R. QUELET et R. DURAND- DRAN C. R. Acad. Sci. (1958) , 246 , 774

23) P. YATES , G. D. ABRAMS , M. J. BETTS et S. GOLDSTEIN Canad. J. Chem. (1971) , 49 , 2850

24) N. D. CHERONIS , J. B. ENTRIKIN et E. M. HODNETT Semimicroqualitative organic Analysis , 3ème édition , Interscience publishers , J. Wiley & sons , 1965

25) K. MAC KENZIE The chemistry of Alkenes , S. Patai Ed. , Interscience publishers , Inc. , 1964 , p.428

26) A. N. NESMEZANOV , L. I. ZAKHARKIN et R. K. FREIDLINA Dokl. Akad. Nauk. S.S.S.R. , (1956) , 111 , 114

27) H. ALBRECHT et C. VONDERHEID Synthesis (1975) , 512

28) P. BUCKUS , R. STOMITE et A. BUCKIENE Zh. Vses. Khim. Obshehestva im. D. I. Mendeleeva (1966) , 11 (4) , 468 ; Chem. Abstr. (1966) , 65 , 16890c

29) a- O. ACHMATOWICZ et J. MICHALSKI Roczn. Chem. (1956) , 30 , 243; Chem. Abstr. (1957) , 51 , 1064c

b- E. SCHJANBERG Ber. (1943) , 76 , 287

c- B. HOLMBERG et E. SCHJANBERG Arkiv. Kemi. Mineral. Geol. (1942) , 15 A n° 20

d- T. GRESHAM J. amer. chem. Soc. (1952) , 74 , 1323

e- G. KRESZE , W. SHRAMM et G. CLEVE Ber. (1961) , 94 , 2060

f- H. HOGEVEEN et F. MONTANARI J. chem. Soc. (1963) , 4864

30) D. W. SLOCUM J. organometall. chem. (1975) 95 , 1

31) a- H. HOGEVEEN , F. MONTANARI et F. TADDEI J. chem. Soc. (1964) , 965

b- H. HOGEVEEN , G. MACCAGNANI , F. MONTANARI et F. TADDEI J. chem. Soc. (1964) , 4101

32) a- W. E. TRUCE et R. H. KNOSPE J. amer. chem. Soc. (1955) , 77 , 5063

b- W. E. TRUCE , W. W. BANNISTER et R. H. KNOSPE J. org. Chem. (1962) , 27 , 2821

33) C. IVANOV , A. DOBREV , T. TCHOLAKOVA et G. DONTCHEV J. organometall. Chem. (1975) , 92 , 125

34) D. R. MARSHALL , P. J. THOMAS et C. J. M. STIRLING J. chem. Soc. chem. Comm. (1975) , 940

35) S. CHODROFF et W. F. WHITMORE J. amer. chem. Soc. (1950) , 72 , 1073

36) P. E. PFEFFER , L. S. SILBERT et J. M. CHIRINKO J. org. Chem. (1972) , 37 , 451

CHAPITRE III

PARTIE THEORIQUE

La métallation sélective de molécules portant les fonctions ester (ou acide) et sulfone séparées par deux carbones, du type a, s'étant avérée impossible dans les conditions décrites au chapitre précédent,

a $PhSO_2-CH_2-CH_2-COOR$ $PhSO_2-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-COOR$ b

nous avons supposé que la métallation de molécules comportant ces deux fonctions plus éloignées (fig.b) ne devait pas se heurter à l'élimination rencontrée ci-dessus. Après substitution, la réduction du groupement sulfonyle devait conduire d'une façon générale à des acides carboxyliques:

$$PhSO_2CH_2-(CH_2)_n-CH_2-CO_2R \xrightarrow[R_1X]{B^-} PhSO_2-\underset{R_1}{\underset{|}{C}}H-(CH_2)_n-CH_2-CO_2R \xrightarrow{\text{réduction}} R_1CH_2(CH_2)_nCH_2CO_2R$$

TRUCE et coll.(1) ont montré que les sulfones esters ou nitriles -1,ω pouvaient donner des réactions du type Claisen:

$$CH_3SO_2(CH_2)_nCO_2Et \xrightarrow{EtONa} \underset{n=3}{\text{cyclique}} \quad \text{ou} \quad \underset{n=4 \text{ et } 5}{\text{cyclique}}$$

Les rendements dans ce cas sont assez médiocres (inférieur à 50%). Comme nous l'avons déjà signalé, les auteurs n'ont pu obtenir de produit cyclisé dans le cas où n=2 qu'en introduisant deux groupements méthyles en α de la fonction ester évitant ainsi l'élimination (rétro-Michael). En opérant avec les nitriles correspondants, aucun produit de cyclisation n'a pu être obtenu lorsque ceux-ci possédaient un hydrogène acide en α de la fonction nitrile.

Ces résultats sont en accord avec les études de PEARSON et DILLON(2) qui suggèrent l'ordre ..CO > SO_2 COOH > COOR > CN ... pour les effets activants des groupes X sur l'acidité des composés CH_3X.

Ces résultats étaient donc favorables à l'ionisation sélective en α du groupement sulfonyle.

A partir de l'acide bromo-11 undécanoïque on a facilement accès à la sulfone acide 1, déjà obtenue par KOENIG et SWERN par oxydation du sulfure correspondant(3), ou à son ester 1b:

$$Br-(CH_2)_{10}CO_2H \longrightarrow \underset{1}{PhSO_2(CH_2)_{10}CO_2H} \xrightarrow{\text{estérification}} \underset{1a}{PhSO_2(CH_2)_{10}CO_2Et}$$

L'action du diisopropylamidure de lithium (deux équivalents) dans le tétrahydrofuranne sur la sulfone acide 1 suivie d'hydrolyse à l'eau lourde a montré l'incorporation d'un atome de deutérium, situé pour

87% en α de $PhSO_2$ et 13% en α du groupement carboxylique (dosage par résonance magnétique nucléaire). Nous avons donc en solution pratiquement l'anion 2.

$$PhSO_2-\overset{\ominus}{C}H-(CH_2)_9-COO^{\ominus} \quad 2$$

La métallation de l'ester correspondant dans des conditions analogues (un seul équivalent de base) n'a pas été utile car elle n'a conduit qu'à des produits de dégradation sans composé majoritaire.Il a toutefois été possible de réduire sélectivement la sulfone 1b,par l'amalgame de sodium dans le méthanol,en undécanoate de méthyle.

On sait depuis longtemps que les sels d'acides carboxyliques peuvent être métallés en α.Le groupement méthylène des acides arylacétiques est suffisamment acide pour être converti en haloénolate de magnésium appelé réactif d'Ivanov:

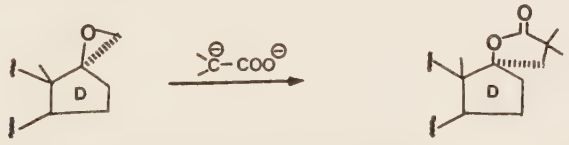
$$PhCH_2COOH \xrightarrow[\text{excès}]{Me-MgCl} Ph-CH=C\begin{matrix}OMgCl\\OMgCl\end{matrix}$$

Ce réactif peut être utilisé dans les condensations aldoliques(4).

En 1938 MORTON,FALLWELL et PALMER(5) démontrèrent les premiers la formation d'un anion en α du phénylacétate et de l'hexanoate de sodium en utilisant le phénylsodium pour arracher les protons du groupement méthylène.Les investigations dans ce domaine se sont poursuivies:le sodium dans l'ammoniac liquide(6) et l'amidure de sodium à 200°(7) ont été utilisés dans la double métallation de l'acide acétique :

$$CH_3COONa \longrightarrow NaCH_2COONa$$

Les conditions très brutales utilisées par les premiers auteurs ont été améliorées par CREGER(8)qui a utilisé le diisopropylamidure de lithium comme agent de métallation.Il a effectué une élégante démonstration de l'utilité de la méthode en synthétisant avec de bons rendements les acides alkylacétiques.Ce procédé évite les inconvénients inhérents à la synthèse malonique,en particulier la dialkylation,et aux procédés analogues.CREGER a utilisé les acides α-métallés dans les réactions avec les époxydes.L'attaque se fait généralement sur le centre carboné le moins substitué de l'époxyde ainsi qu'on peut le constater lors de la réaction du dianion de l'acide isobutyrique sur l'époxystéroide suivant:

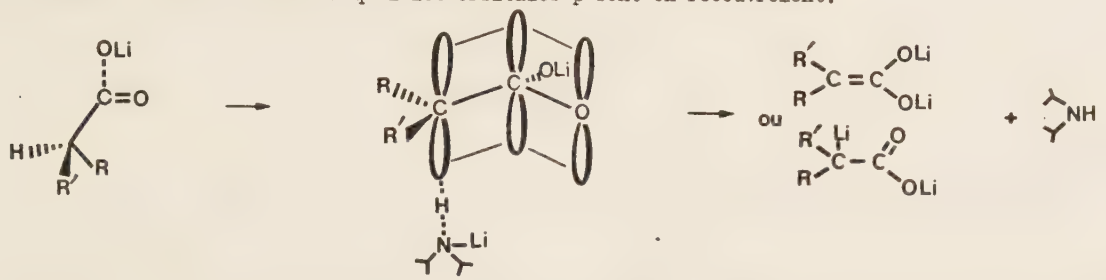


L'auteur note toutefois que la faible solubilité des sels d'acides linéaires inférieurs constitue un obstacle important à la préparation et à l'utilisation de tels dianions;les sels peu solubles ne sont en effet que partiellement métallés fournissant ainsi un mélange des sels d'acides métallés et non métallés. Un essai d'utilisation de l'hexaméthylphosphoramide comme cosolvant ayant donné des résultats décourageants l'auteur n'avait pas poursuivi dans cette voie.

PFEFFER et SILBERT ont levé les limitations de la méthode de CREGER en prouvant l'influence bénéfique de l'hexaméthylphosphoramide dans les réactions d'alkylation(9).L'utilisation d'un cosolvant fortement polaire facilite la double métallation dont le pourcentage,dans le cas des acides linéaires,a été évalué (par piégeage par l'eau lourde et carbonatation) à 94%.Les solutions de dianions sont colloïdales dans le tétrahydrofuranne seul et homogènes en présence d'hexaméthylphosphoramide.Les organolithiens s'associent en effet en aggrégats de haut poids moléculaire,leur degré de polymérisation (n=2 à 6)variant avec le solvant et la structure(10).Les sels d'acides carboxyliques présentent de hauts degrés d'association

dans le tétrahydrofuranne (n=65 à 250)(9b);cette agrégation est brisée par association moléculaire avec un solvant polaire.Une étude effectuée par ces auteurs montre que la concentration en hexaméthylphosphoramide doit être au moins égale à celle du substrat pour être efficace.

Dans le cas des acides α-branchés la métallation semble plus difficile;il est possible que l'arrachement d'un hydrogène en α soit défavorisé par des facteurs purement stériques,le substituant gênant la formation de l'état de transition dans lequel les orbitales p sont en recouvrement:

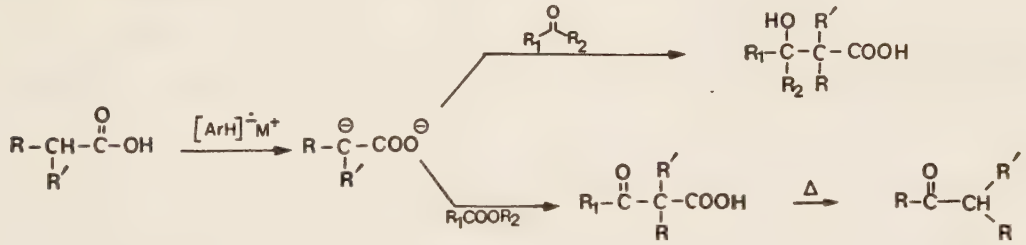


Une étude de l'influence du cation a conduit les auteurs à préférer le lithium qui confère aux dianions une solubilité plus grande:celui-ci se coordonne vraisemblablement plus facilement avec l'amine avec un effet bénéfique sur la solubilisation du complexe dans le milieu.Ce type de métallation a été extrapolé aux acides éthyléniques(9d).

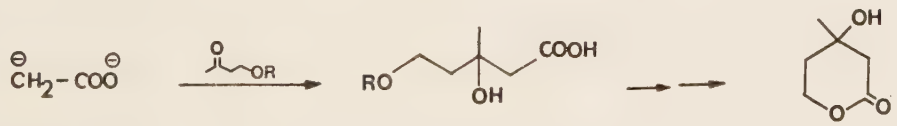
Les travaux de B.ANGELO(11)effectués parallèlement à ceux de PFEFFER visent également à la création de dianions d'acides carboxyliques par utilisation du couple naphtalène-métal dans le tétrahydrofuranne.

L'auteur n'a pas eu de difficultés de métallation dans son étude des acides linéaires ou ramifiés simples.

La condensation de l'organométallique obtenu sur des cétones ou des esters conduit aux β-hydroxy- ou β-cétoacides correspondants(11c,11f)



Il a appliqué ses résultats à la synthèse de la lactone mévalonique(11d)



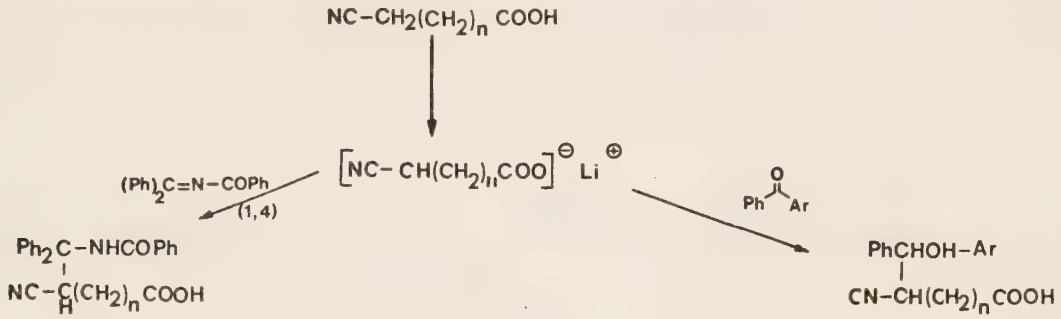
La métallation en α d'une fonction acide semble donc facile.

Selon PEARSON(2)les pK_a dans l'eau de l'acide acétique et de son ester seraient respectivement de 24 et 24,5,ceux de l'acétonitrile et de la diméthylsulfone de 25 et 23 dans les mêmes conditions.Dans le diméthylsulfoxyde,solvant aprotique,BORDWELL(12b)observe des valeurs nettement plus élevées mais comparables entre elles;ainsi il attribue à l'acétonitrile et à la diméthylsulfone un pK de 31.Celui de l'ion acétate n'a pas,à notre connaissance,été étudié dans un tel solvant.La méthylphénylsulfone ayant dans ces conditions un pK_a de 29 et sachant que l'acidité diminue avec la substitution(12a),il était difficile de prédire une quelconque régiosélectivité dans l'anionisation de la sulfone acide 1.Le résultat de la deutériation peut sembler surprenant.Plusieurs facteurs peuvent favoriser la métallation en α de groupement

sulfonyle dans l'acide phénylsulfonyl-11 undécanoique.Le groupement méthylène en α de la fonction acide est vraisemblablement moins facilement anionisable que le groupement méthyle de l'acide acétique;le même phénomène jouant à l'autre extrémité de la molécule on peut raisonnablement admettre que les valeurs observées pour l'acide acétique et la méthylphénylsulfone sont le reflet de la sulfone acide 1.En outre le groupement carboxylate,susceptible de déplacer la charge négative du carbone en α pour donner la structure tautomère

doit défavoriser l'alkylation de ce côté.Enfin les carbanions de sulfones sont certainement beaucoup plus réactifs que les anions en α d'une fonction acide.

IVANOV et coll.(13,14)ont montré récemment que les acides carboxyliques ω-cyanés pouvaient être métallés en α de la fonction nitrile même dans le cas où les deux fonctions ne sont séparées que par deux carbones.L'organolithien préparé par action de l'amidure de lithium dans l'ammoniac liquide est condensé soit sur la N-benzoyldiphénylcétimine,soit sur la benzophénone avec des rendements allant de 45 à 75%:

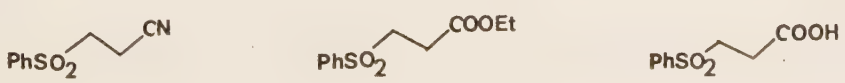


Toutefois les auteurs n'ont pu jusqu'à présent mettre en évidence de produit de condensation avec l'acide cyano-11 undécanoïque.

Ces différents résultats nous ont conduit à métaller la sulfone acide 1 par le diisopropylamidure de lithium dans le tétrahydrofuranne en présence d'hexaméthylphosphoramide.Le système naphtalène-métal nous était interdit du fait de la présence de la sulfone (ce système réduit les sulfones).La présence de l'hexaméthylphosphoramide s'est avérée indispensable:un essai d'alkylation en l'absence de ce cosolvant a permis de récupérer le produit de départ inchangé.

Par ailleurs la réduction de la sulfone acide 1 par l'amalgame de sodium en excès dans le méthanol(15) a fourni sans difficulté l'acide undécanoïque 3.La réduction sélective de la sulfone est ici normale.

On constate expérimentalement la réduction de la sulfone dans les trois composés bifonctionnels ci-dessous (réductions polarographiques* effectuées dans le milieu DMF/Bu_4NI 0,1M,l'électrode de référence étant Ag/AgI/I^- 0,1M)



$E_{\frac{1}{2}}$ (Volts)	-1,62	-1,61	-1,57

Il apparaît donc que le phénylsulfonyle se trouve réduit en premier lieu.Dans le cas des sulfones aci-

* Réductions effectuées par le laboratoire de J. SIMONET (Clermont-Ferrand).

-des ceci a peut d'importance:on sait(17)en effet que l'espèce $RCOO^-$ générée par réduction de l'hydrogène acide est très difficilement réductible.

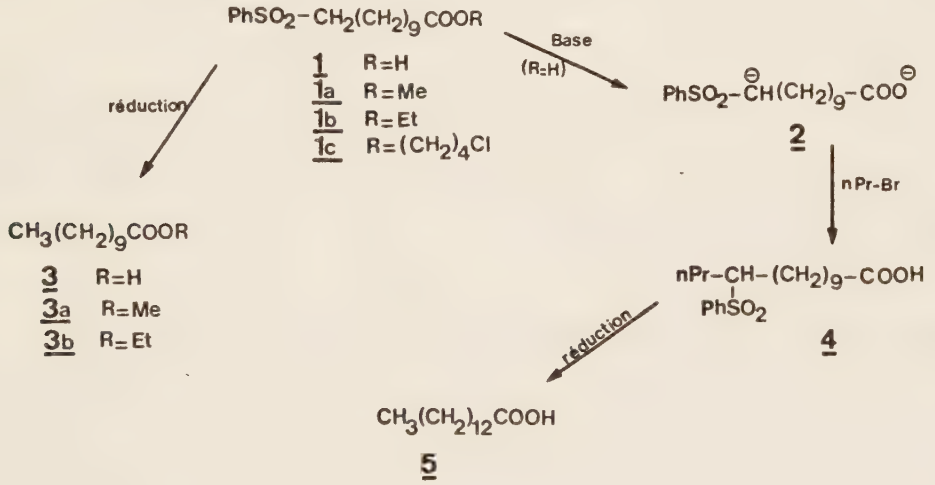
Les deux réactions envisagées(métallation et réduction) permettent une synthèse générale d'acides gras.

Une autre solution à ce problème toujours actuel vient d'être apportée grâce aux organocuprates(17bis).L'addition de méthylcuivre à une solution d'un magnésien dans le tétrahydrofuranne donne naissance à un cuprate mixte;ce dernier traité par l'iodo-11 undécanoate d'éthyle conduit avec des rendements allant de 55 à 85% à l'acide gras correspondant:

$$R(CH_2)_nCH_2X \xrightarrow[2)\,CH_3Cu]{1)\,Mg/THF} R(CH_2)_nCH_2Cu^{\ominus}\,CH_3Mg^{\oplus}Cl \xrightarrow{I(CH_2)_{10}CO_2Et} R(CH_2)_{n+1}CO_2Et$$

Cette réaction est toutefois limitée aux cuprates contenant un groupement méthyle;des essais d'utilisation de cuprates du type $R_1R_2CuMgCl$ (R_1 et R_2 différents de méthyle) n'ont donné que de médiocres résultats.

Dans un premier temps nous avons simplement greffé un fragment hydrocarboné:le traitement de l'anion 2 par le bromure de n-propyle fournit la sulfone acide(70%)dont la réduction(conversion77%,rendement91%) conduit à l'acide tétradécanoïque 5 identifié à un échantillon authentique d'acide myristique.



L'extension à la synthèse d'acides gras fonctionnalisés a été effectuée en visant l'acide hydroxy-15 pentadécanoïque.Sa lactone,l'exaltolide,utilisée en parfumerie,justifie le grand nombre de méthodes visant à sa formation.Elle est présente à moins de 0,5% dans les constituants volatils de l'huile de racine d'angélique (Angelica archangelica L.) et possède une agréable odeur musquée.

L'acide ω-hydroxypentadécanoïque a été isolé par CIAMICIAN et SILBER en 1896(18) lors de la purification de la fraction supérieure de distillation de l'huile d'Angélique.

KERSCHBAUM(19)obtint la lactone par cyclisation thermique du sel d'argent ω-bromé correspondant:

$$HO(CH_2)_{14}COOH \longrightarrow Br(CH_2)_{14}COOAg \xrightarrow[xylène]{\Delta} (CH_2)_{14}\overset{O}{\underset{O}{<}}C=O$$

Par la suite différents auteurs se sont penchés sur cette cyclisation en y apportant un certain nombre d'améliorations concernant essentiellement le rendement(20).

Durant la même période l'autre voie d'accès à l'exaltolide consistait à dépolymériser le polyester de l'ω-hydroxyacide en présence de catalyseur(21).

La cyclisation la plus classique consiste en une estérification intramoléculaire utilisant une technique de haute dilution;STOLL et ROUVE(22)ont isolé la lactone de cette manière avec 87% de rendement.Cette méthode a l'avantage de pouvoir être utilisée sur de petites quantités.

Si le passage ω-hydroxyacide lactone se fait bien,la synthèse de l'acide précurseur de l'exaltolide nécessite plusieurs étapes.

Par électrosynthèse de Kolbe BELOV et coll.(23)ont obtenu des diesters à partir d'hemiesters de diacides inférieurs:l'hémiester de l'acide azélaique fournit ainsi l'hexadécanedioate d'éthyle qui est transformé,par l'intermédiaire du monosel d'argent,en bromo-15 pentadécanoate d'éthyle:

$$HOCO(CH_2)_7CO_2Et \xrightarrow{\text{électrolyse}} EtOCO(CH_2)_{14}CO_2Et \xrightarrow[2)AgNO_3\ 3)Br_2]{1)\text{baryte}} Br(CH_2)_{14}CO_2Et \longrightarrow HO(CH_2)_{14}CO_2H$$

Plus directement le mélange de l'acide acétoxy-11undécanoïque et du monoester de l'acide adipique fournit l'acide souhaité avec un rendement modeste (23%).

$$\begin{matrix} AcO(CH_2)_{10}COOH \\ + \\ HOCO(CH_2)_4COOEt \end{matrix} \longrightarrow HO(CH_2)_{14}COOH \quad \underline{8}$$

BHATTACHARYYA et coll. ont utilisé des acides gras naturels à longue chaîne qu'ils ont coupés en vue d'obtenir le fragment de taille convenable.L'acide érucique

semble être un produit de départ intéressant dans cette synthèse (24) ;

$$CH_3(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_{11}-COOH$$

la coupure du vic diol obtenu par oxydation de l'acide fournit,outre le nonanal,l'acide formyl-12 dodécanoïque lequel,par synthèse malonique,conduit au squelette à quinze carbones souhaité.

L'acide aleuritique constitue également une bonne matière première dans l'accès à la lactone(25);il est transformé,par l'intermédiaire du dérivé tribromé,en acétoxy-16 hexadécèn-9oate d'éthyle lequel conduit, par l'intermédiaire du dérivé d'addition du bromure de phénylmagnésium,à l'ω-hydroxyacide en C_{15}:

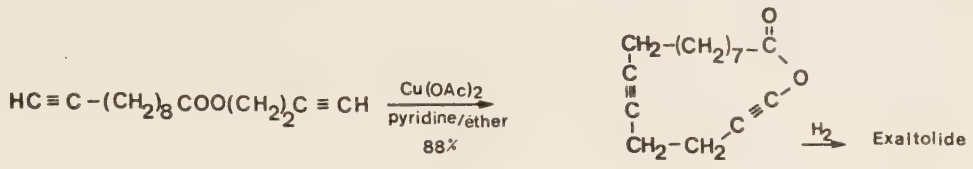
$$HO(CH_2)_6\underset{OH}{CH}-\underset{OH}{CH}-(CH_2)_7COOH \longrightarrow AcO(CH_2)_6CH=CH(CH_2)_7CO_2Et \xrightarrow[2)PhMgBr\ 3)-H_2O]{1)\ H_2} AcO(CH_2)_{14}CH=C(Ph)_2 \xrightarrow{[O]} \underline{8}$$

Ces synthèses totales de l'exaltolide ,bien qu'astucieuses,sont cependant longues et d'autant moins intéressantes pratiquement.

L'alkylation sélective d'alcools acétyléniques lithiés a réduit considérablement le nombre d'étapes.Le traitement du propyn-3ol-1 par le lithium dans l'ammoniac liquide suivi de l'addition de l'acide bromo-12 dodécanoïque conduit directement à l'acide hydroxy-15 pentadécyn-12oïque qui,après réduction,fournit l'ω-hydroxyacide saturé attendu(26):

$$HC\equiv C-CH_2OH \xrightarrow[NH_3]{Li} LiC\equiv C-CH_2OH \xrightarrow[50\%]{Br(CH_2)_{11}CO_2H} HOCH_2\,C\equiv C-(CH_2)COOH \longrightarrow \underline{8}$$

Le couplage de dérivés acétyléniques par l'acétate cuivreux évite le passage difficile par l'hydroxyacide(27):

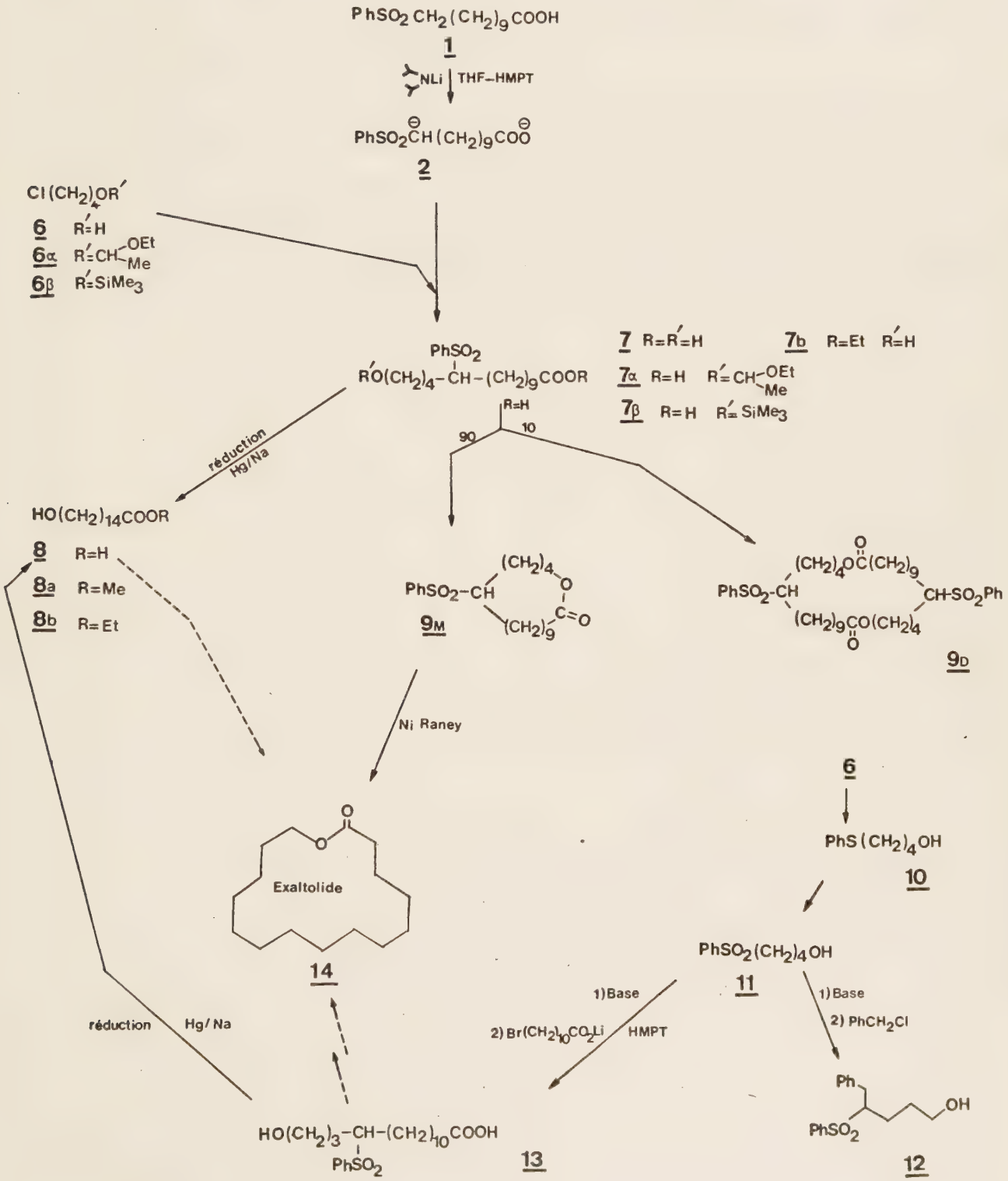


La voie d'accès la plus facile à mettre en œuvre consistait en la cyclisation d'une sulfone ester comportant déjà le squelette de la lactone.Dans ce but la sulfone acide 1 a été transformée en ester chloro-4butylique 1c.Malgré les essais répétés de cyclisation de cette dernière par des bases variées,nous n'avons jamais pu déceler des traces de la lactone correspondante.Les résultats de ces essais sont consignés dans le tableau ci-dessous.

Essai	Nature de la base (Nbe d'équivalents)	Solvant	Conditions	$PhSO_2(CH_2)_{10}COO(CH_2)_4Cl$ Sulfone 1c récupérée (rendement)	Autres produits (rendement)
1	n-BuLi (1 éq.)	THF	5h à 25°	34%	$PhSO_2(CH_2)_{10}CO$-nBu F=56° , 3%
2	$(i\text{-}Pr)_2NLi$ (1 éq.)	THF	5h à 25°	42%	—
3	HNa (1 éq.)	THF	3h à 25°	100%	—
4	NH_2Na (1,5 éq.)	C_6H_6	20h à 80°	94%	—
5	EtONa sec (2 éq. en deux fois)	C_6H_6	65h à 70°	100%	—

Nous avons,dans un second temps,alkylé le dianion 2 par un synthon à quatre carbones: le choro-4 butanol-1 6 dans lequel la fonction alcool était protégée sous forme d'acétal avec l'éther d'éthyle et de vinyle 6α (28),ou mieux sous la forme d'éther triméthylsilylé 6β (29).On obtient ainsi les sulfones bifonctionnelles 7α et 7β ;ces dernières n'ont pas été isolées,mais ont été débloquées in situ en acide hydroxy-15 phénylsulfonyl-11 pentadécanoïque 7 avec des rendements globaux respectifs de 25 et 66%(on observe dans le résultat des traces de dialkylation).L'acide obtenu a été réduit par un excès d'amalgame de sodium dans le méthanol en acide hydroxy-15 pentadécanoïque (85%) purifié par le biais de son ester méthylique 8a;on isole ainsi un solide 8 F=84° (litt(25)=84°) dont on a vu que la lactonisation est aisée(20b). L'acide sulfoné ω-hydroxylé 7 a pu être lui-même quantitativement cyclisé,en solution très diluée(6.10^{-3}M) en un mélange de lactones monomère 9M et dimère 9D (90/10) différenciées par leur point de fusion et leur spectre de masse.Les proportions de ces deux lactones,ramenées à 80/20 lorsque la concentration de l'acide 7 augmente ($3,4.10^{-2}$M),doivent vraisemblablement se rapprocher de 100/0 en diminuant encore la concentration de l'hydroxyacide.

La réduction de la sulfolactone monomère 9M à l'amalgame dans l'éthanol fournit (83%) un mélange des esters éthyliques des acides réduit 8b et non réduit 7b, dans les proportions 67/33, résultant de l'ouverture de la lactone. Un essai de réduction à l'amalgame d'aluminium a laissé la lactone inchangée; par contre le nickel de Raney dans l'alcool éthylique au reflux fournit avec un bon rendement (74%) l'exaltolide F=31° dont les données spectrales sont en parfait accord avec la littérature(30).



Selon HUISGEN(31)la configuration du groupement ester est trans dans les lactones macrocycliques comportant plus de neuf carbones:c'est le cas du cyclopentadécanolide (lactone C_{15}):

Cette assertion est essentiellement basée sur les points d'ébullition,moments dipolaires (μ=1,86D pour la lactone C_{15} et μ=4,22D pour C_5) et constantes de vitesse d'hydrolyse alcaline.La raison de cette conformation est vraisemblablement plus énergétique que stérique.

D'une façon symétrique,nous avons essayé d'introduire la fonction acide dans l'agent d'alkylation;nous avons dans ce but utilisé les travaux de JULIA et UGUEN concernant l'alkylation des sulfones alcools(32).Le sulfure alcool 10 facilement obtenu à partir du chloro-4 butanol-1 6 (33) est oxydé quantitativement par l'eau de javel(34) en sulfone 11.Un essai d'alkylation de cette dernière par le chlorure de benzyle a montré que celle-ci était possible(Rdt 80%);le dianion du phénylsulfonyl-4 butanol-1 11 traité par le sel de lithium de l'acide bromo-11 undécanoïque en présence d'hexaméthylphosphoramide fournit 60% d'hydroxyacide sulfoné 13 isomère de 7 qui,réduit comme précédemment conduit à l'acide hydroxy-15 pentadécanoïque 8 (85%).

PARTIE EXPERIMENTALE

Les remarques générales faites en début de partie expérimentale des deux précédents chapitres sont valables encore ici.

La diisopropylamine est distillée sur hydrure de calcium après filtration sur alumine.

I - Acide phénylsulfonyl-11 undécanoïque 1

53g d'acide bromo-11 undécanoïque(0,2mole)commercial dans 120cm^3 de DMF sont agités à 25° durant 60h en présence de 41g de benzène sulfinate de sodium(0,25mole).Le mélange réactionnel versé dans l'eau salée est extrait au chlorure de méthylène;la phase organique lavée à l'eau est séchée sur $MgSO_4$. Le solide obtenu est recristallisé dans le mélange acétone-éther de pétrole(50/50).On isole ainsi 62g (95%)de plaquettes micassées blanches F=86-7° (litt(3)=86°).

RMN : 11,8ppm singulet 1H
8,1-7,5ppm 5H répartis en 2+3 ($PhSO_2$)
3,14ppm triplet approximatif 2H (CH_2-SO_2)
2,35ppm " " " (CH_2-COO)
1,9-1ppm massif 18H (singulet à 1,25ppm)

Masse : m/e=308(P-H_2O=10%),167(P-$PhSO_2$-H_2O=25%),143($PhSO_2H_2$=72%),98(100%),55(94%)

Analyse : $C_{17}H_{26}O_4S$

II - Phénylsulfonyl-11 undécanoate d'éthyle 1b

3,26g (10mmoles) de la sulfone 1 dans 50cm^3 d'éthanol absolu sont portés à 55° en présence de 150mg d'acide p-toluènesulfonique.Après 24h l'acide ayant totalement disparu(CCM)le mélange est concentré sous vide,le résidu versé dans la saumure et extrait à l'éther.On récupère après cristallisation dans l'éther 3,4g (96%)de cristaux blancs F=54°.

IR(KBr) : 1725(TF),1315(TF),1175(TF),1140(TF)

RMN 8,1-7,5ppm 5H ($PhSO_2$)
4,14ppm quadruplet 2H (J=7Hz)
3,13ppm triplet grossier 2H (CH_2-SO_2)
2,28ppm " " 2H (CH_2-CO)
1,9-1ppm 21H massif (triplet à 1,25ppm)

Masse : m/e=354(P),309(P-C_2H_5O=28%),213(P-$PhSO_2$=56%),143($PhSO_2H_2$=72%),98(100%),55(64%)

Analyse : $C_{19}H_{30}O_4S$

III - Phénylsulfonyl-11 undécanoate de chloro-4butyle 1c

3,26g de sulfone acide 1 (10mmoles) dans 100cm^3 de benzène anhydre sont reflués avec 2,17g (20mmoles) de chloro-4butanol-1 commercial et 150mg d'acide p-toluènesulfonique en séparant l'eau formée à l'aide d'un piège Dean-Stark.Après 12h le benzène est évaporé sous vide, le résidu repris à l'éther est lavé, séché et cristallisé par addition de pentane.On isole 3,54g(85%) de cristaux F=50°

IR(KBr) : 1720(TF),1290(TF),1180(TF),1145(TF)

RMN : 8,1-7,5ppm 5H
4,13ppm multiplet 2H (CH_2O-CO)
3,58ppm multiplet symétrique du précédent (CH_2Cl)
3,14ppm triplet grossier 2H (CH_2SO_2)
2,32ppm " " " (CH_2-COO)
2-1ppm massif 22H (dont un singulet à 1,25ppm)

Masse :m/e= 418 et 416(P+1 et P-1, 1/3 et 2/3),381(P-Cl),309(P-C_4H_8Cl=45%),143 ($PhSO_2H_2$=50%),98(75%),55(100%),41(42%)

Analyse: $C_{21}H_{33}O_4SCl$

IV - Essais de cyclisation du phénylsulfonyl-11 undécanoate de chloro-4butyle 1c

1) n-butyllithium dans le THF

833mg de sulfone ester chlorée(2mmoles)dans 50cm^3 de THF sont traités par 2mmoles de n-butyllithium. On agite 5h à 25° avant d'hydrolyser.Deux séparations consécutives(4 élutions sont nécessaires pour la seconde)permettent de récupérer 283mg de sulfone de départ(34%) et 84mg de cristaux F=55-6° de phénylsulfonyl-15 pentadécanone-5(2,3%)

IR(KBr) :1710(TF),1300(TF),pas de bande ester,1150(TF)

RMN : 8,1-7,5ppm 5H
3,12ppm triplet grossier 2H (CH_2-SO_2)
2,4ppm triplet massif 4H (CH_2-CO-CH_2)
2-1ppm massif 20H (singulet à 1,25ppm)
0,9ppm triplet légèrement déformé 3H

$PhSO_2(CH_2)_{10}\overset{O}{\overset{\|}{C}}$-n-Bu

Masse : m/e=366(P),324(P-C_3H_7=23%),309(P-C_4H_9=23%),143($PhSO_2H_2$=100%),123(87%), 57(C_4H_9=97%)

2) Diisopropylamidure de lithium dans le THF

A 202mg de diisopropylamine (2mmoles)dans 20cm^3 de THF on ajoute à -20° 2mmoles de n-BuLi;après quelques instants on ajoute à -60° cette solution sur 833mg de sulfone 1c dans 50cm^{3}de THF.On hydrolyse après quelques heures d'agitation à 25°.On ne récupère que 350mg(42%)de sulfone 1c; le reste est constitué de produits de dégradation(CCM).

3) Hydrure de sodium dans le THF

833mg de la même sulfone(2mmoles)dans 20cm^3 de THF sont ajoutés à -30° à une suspension de 50mg d'hydrure de sodium (à 50% dans la graisse)dans 30cm^3 de THF.Après 3h à 25°,on récupère la totalité de la sulfone engagée.

4) Amidure de sodium dans le benzène

Le traitement de 833mg de sulfone 1c(2mmoles)dans 50cm^3 de benzène par 1,25équivalents d'amidure de sodium ne permet de récupérer,après 20h à 80°,que le produit de départ(94%).

5) Ethylate de sodium dans le benzène

A 514mg (7,55mmoles) d'éthylate de sodium sec(35)dans 20cm^3 de benzène on ajoute sous azote 2,9g de sulfone ester(7mmoles)dans 50cm^3 de benzène à 20°.Après 30h à 70°,on rajoute 500mg d'éthylate et chauffe 35h supplémentaires.On ne récupère après ce temps que la sulfone de départ.

V- Métallations comparées de l'acide phénylsulfonyl-11 undécanoïque 1 et de son ester 1b

1) Sulfone acide 1

1,11g de diisopropylamine(11mmoles)dans 10cm^3 de THF sont traités par un équivalent de n-BuLi à - 20°;après 10mn à cette température,on ajoute 1,77g de sulfone acide(5mmoles)dans 20cm^3 de THF puis 2cm^3 de HMPT.Il apparaît à la fin de l'addition de la sulfone une suspension jaune épaisse.Après 2h à 20° on hydrolyse le mélange par un excès d'eau lourde,agite 15mn et verse dans HCl 10%;après extraction à l'éther,lavages et séchage on récupère 1,552g(96%) d'acide pur dont le taux de deutériation est évalué par RMN.

Si τ représente le rapport des intégrations des groupements méthylènes en α de la sulfone et de la fonction acide,nous avons la correspondance suivante:

$\tau = 0,5$ deutériation 100% en α de SO_2

$\tau = 2$ deutériation 100% en α de COOH

Une interpolation linéaire permet d'évaluer le pourcentage de deutériation en α de la sulfone compte tenu de la valeur de $\tau = 0,635$ obtenue;on évalue la deutériation en α du groupement sulfonyle à 87% et à 13% celle en α du groupement carboxylique.Ce raisonnement suppose qu'il n'y a ni produit non deutéré,ni produit polydeutéré.Le spectre de masse ne permet pas en effet d'évaluer de façon cohérente le pourcentage de deutériation.

2) Sulfone ester 1b

a- Addition inverse

A 5,5mmoles de diisopropylamidure de lithium préparé comme précédemment on ajoute 1,77g(5mmoles) de sulfone ester dans 20cm^3 de THF à -40°;il apparaît dès les premières gouttes un précipité gommeux orange.Après la fin de l'addition on ajoute 2cm^3 de HMPT et agite 2h à 25°.La solution devenue homogène est hydrolysée à l'eau lourde.Une CCM montre une trainée continue sans produit majoritaire.

b- Addition directe

L'addition de la solution de diisopropylamidure à la sulfone en solution dans le THF ne modifie pas le résultat.

VI - Réductions comparées de l'acide phénylsulfonyl-11 undécanoïque 1 et de son ester à l'amalgame de sodium

1) Sulfone acide 1

La réduction nécessite deux atomes-grammes de sodium(1 équivalent)soient 767g d'amalgame à 6% par mole de sulfone.

Différents essais ont été tentés.Le mode opératoire type est le suivant:

600mg de sulfone acide(1,84mmoles)dans 15cm^3 de méthanol sont traités à 0° par la quantité désirée d'amalgame.On agite 48h à 25° puis verse la solution dans HCl 10%;après extractions à l'éther(5 fois),séchage et évaporation du solvant le pourcentage de produit réduit est évalué par RMN en se basant sur les intégrations des groupements méthylènes en α des fonctions sulfone et acide(on obtient un mélange d'acides réduit et non réduit à l'exclusion d'autres

produits);le résultat est vérifié sur le massif $PhSO_2$.Le rendement est alors facilement accessible.La présence d'acide undécanoïque est confirmée par CCM par comparaison avec un échantillon authentique;le tableau suivant résume les résultats des essais effectués

Nombre d'équivalents de sodium(sous forme d'amalgame)	Taux de conversion	Rendement en acide undécanoïque 3 (par rapport au produit consommé)
1,1	46%	70%
2,2	76%	79%
3	83%	100%

2) Sulfone ester 1b

* 600mg de sulfone (1,695mmoles) traités dans le méthanol par 1,43g d'amalgame(1,1éq.)durant 48h fournissent après recristallisation dans l'éther 491mg de phénylsulfonyl-11 undécanoate de méthyle 1a (85%) F=58-9° pur en CCM

IR(KBr) : 1725(TF),1315(TF),1170(F),1140(TF)

RMN : 8,1-7,5ppm 5H
3,66ppm singulet 3H (CH_3O)
3,15ppm triplet grossier 2H (CH_2-SO_2)
2,32ppm " " " (CH_2-COO)
1,9-1ppm massif 16H (singulet à 1,25ppm)

Masse : m/e=340(P),309(P-CH_3O=11%),199(P-$PhSO_2$=21%),167(P-$PhSO_2$-CH_3OH=24%), 143($PhSO_2H_2$=52%),98(100%),55(69%),41(50%)

* Deux autres essais complémentaires ont été effectués de la même façon dont l'un en remplaçant le méthanol par l'éthanol . Les trois essais sont résumés ci-dessous :

Nbe d'équivalents Na(sous forme d'amalgame)	Solvant	Produit non réduit (rdt)	Produit réduit (rdt)
1,1	CH_3OH	$PhSO_2(CH_2)_{10}CO_2CH_3$ 1a (85%)	—
2,2	CH_3OH	1a (41%)	$CH_3(CH_2)_9CO_2CH_3$ 3a (51%)
2,2	C_2H_5OH	$PhSO_2(CH_2)_{10}COOH$ 1 (56%)	$CH_3(CH_2)_9COOH$ 3 (27%)

VII - Synthèse de l'acide tétradécanoïque (myristique) 5

1) Acide phénylsulfonyl-11 tétradécanoïque 4

A 20mmoles de diisopropylamidure de lithium dans 20cm^3 de THF on ajoute à -20° 3,26g de sulfone acide 1 (10mmoles)dans 40cm^3 de THF puis 4cm^3 de HMPT.Après 2h d'agitation à 25°,on ajoute à -30° 1,35g de bromo-1 propane(11mmoles) et agite 20h à 25°.Après extraction en milieu acide,on sépare par CCE(silice/éther)2,58g d'un liquide très visqueux pur en CCM correspondant au produit d'alkylation attendu(70%)

IR : 3300-2500(OH lié,TF),1700(TF),1300(TF),1140(TF)

RMN : 11,4ppm massif 1H
8-7,5ppm massif 5H ($PhSO_2$)
2,95ppm massif 1H ($CH-SO_2$)
2,38ppm triplet grossier dissymétrique 2H (CH_2-COO)
2-0,7ppm 23H,singulet à 1,3ppm et triplet apparent à 0,9ppm

Masse : m/e=369(P+1),350(P-H_2O),227(P-$PhSO_2$=42%),209(P-$PhSO_2$-H_2O=35%), 143($PhSO_2H_2$=100%),69(65%),55(91%),41(59%)

Analyse : $C_{20}H_{32}O_4S$

2) Réduction en acide myristique 5

500mg de la sulfone précédente(1,36mmoles)dans 10cm^3 de méthanol sont agités 60h avec 4,17g d'amalgame de sodium(4 équivalents).On obtient 328mg d'un mélange 75/25(dosage RMN)d'acide réduit et de sulfone acide inchangée (conversion 77%,rendement 91%).La sulfone est éliminée par recristallisation du résidu solide dans le mélange méthanol-eau(1:1).On récupère ainsi 200mg(64%)de cristaux blancs F=52° (litt(36)=54°).Les spectres IR et RMN sont superposables à ceux d'un échantillon authentique

RMN : 10,65ppm singulet 1H
2,35ppm triplet grossier 2H
1,25ppm singulet large 22H
0,87ppm triplet dissymétrique 3H

Masse : m/e=228(P),185(P-CO_2+H=34%),73(100%)

VIII - Synthèse de l'exaltolide (pentadécanolide) 14

A Accès par l'acide phénylsulfonyl-11 undécanoïque 1

1) Chloro-4 butanol-1 et ses dérivés

1a- Chloro-4 butanol-1 6

La purification du produit commercial s'effectue selon la technique de EATON et coll. (28)décrite pour l'homologue inférieur bromé.La distillation(Eb_{16}=84°)fournit un liquide encore acide qui est agité 40h en présence de carbonate de sodium anhydre sous azote jusqu'à pH neutre;la suspension est entreposée à 0°.

RMN : 5,82ppm 1H disparaissant par addition de D_2O
3,65ppm centre d'un multiplet 4H(CH_2-O et CH_2Cl)
1,8ppm " " " 4H

Masse : m/e=108 et 110(P-1 et P+1,2/3 et 1/3)

1b- Acétaldéhyde chloro-4butyl- éthylacétal 6α

L'acétalisation par l'éthylvinyléther est identique à celle du bromo-3propanol-1 décrite par EATON(28).La distillation sur carbonate permet de recueillir 90% d'acétal(Eb_3=65°).Ce dernier est conservé sur carbonate de sodium à -30°.

RMN : 4,7ppm quadruplet 1H(H acétalique) J=5,5Hz
3,5ppm centre d'un multiplet 6H (CH_2O , CH_2Cl)
1,78ppm multiplet 4H
1,27ppm doublet 3H (CH_3-CHO) J=5,5Hz
1,16ppm triplet 3H (CH_3-CH_2)

1c- Chloro-4butyl-triméthylsilyléther 6β

Il est préparé d'après (29).10,8g de chloro-4butanol-1(0,1mole)purifié,10,8g de chlorure de triméthylsilyle distillé(0,1mole)dans 10cm^3 de benzène anhydre sont traités à 0°,sous atmosphère d'azote,par un courant d'ammoniac sec durant 1h.Le chlorure d'ammonium précipite durant ce temps;la solution filtrée est séchée sur carbonate puis distillée à la flamme.On recueille ainsi 10,61g(60%) d'un liquide incolore Eb_{20}=74°

IR : 1250(F),1100(TF,C-Si),870 et 840(TF,Si-O)

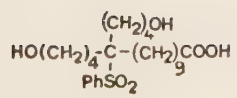
RMN : 4,13ppm multiplet 4H(méthylènes en α d'un hétéroatome)
2,3ppm massif 4H (méthylènes restants)
0,6ppm singulet 9H (Me_3-Si)

2) Acide hydroxy-15 phénylsulfonyl-11 pentadécanoïque 7

2a- Alkylation de l'acide phénylsulfonyl-11undécanoïque par le chlorure 6α

A 1,76g du dianion de la sulfone acide 1 (5,4mmoles),préparé dans 20cm^3 de THF et 2cm^3 de HMPT par le diisopropylamidure de lithium,on ajoute 1,08g de chlorure 6α (6mmoles) Après 12h d'agitation à 25°,on hydrolyse par HCl 10% et extrait à l'éther;on récupère 3,038g de produit brut.La séparation du produit alkylé s'étant révélée impossible,la fonction alcool a été débloquée:
1,897g du mélange brut sont hydrolysés par l'acide oxalique dans l'acétone(voir chapitre I)et le résultat est purifié par CCE(silice/éther).On isole dans l'ordre décroissant d'élution

- 331mg d'acide hydroxy-15 phénylsulfonyl-11 pentadécanoïque 7 (25%) dont les données spectrales sont identiques au produit obtenu dans l'expérience suivante.
- 176mg d'un composé correspondant vraisemblablement à de la dialkylation,c'est-à-dire à l'acide hydroxy-15(hydroxy-4butyl)-11 phénylsulfonyl-11 pentadécanoïque (7%)



IR :analogue au produit de monoalkylation

RMN : 8-7,5ppm 5H ($PhSO_2$)
5,16ppm massif 3H disparaissant par D_2O (2 OH+H acide)
3,67ppm massif 4H (CH_2OH)
absence de massif à 3ppm où sort CH-SO_2
2,35ppm triplet grossier 2H (CH_2-COO)
2-1ppm 28H en deux massifs (1,6 et 1,27ppm)

Masse =m/e=329(P-$PhSO_2$)

2b- Alkylation par le chloro-4butyltriméthylsilyléther 6β

A 3,26g de sulfone acide(10mmoles)dilithiée comme précédemment on ajoute à -30° 1,99g de chlorobutanol silylé(11mmoles).Après 20h d'agitation à 20° le mélange réactionnel est versé dans un égal volume d'acide chlorhydrique à 10% et agité 2h à 20°.On extrait à l'éther,lave la phase organique à neutralité et sèche($MgSO_4$).Par CCE(silice/éther)on recueille dans l'ordre décroissant d'élution:

- 1,054g de sulfone acide de départ(32,5%)
- 1,793g de produit alkylé 7 (45%) qui cristallise lentement à 25° F=64-6°

IR : 3460(TF),1705(TF),1290(TF),1140(TF),1080(F)

RMN(90MHz) : 8,25-7,45ppm 5H massif sulfone
6,47ppm 2H disparaissant par D_2O (H acide,OH)
3,62ppm 2H triplet à peine visible (CH_2O)
2,96ppm 1H massif ($CH-SO_2$)
2,31ppm 2H triplet (CH_2-COO)
2,18-0,95ppm 22H répartis en deux massifs (1,51 et 1,22ppm)

RMN C^{13} : carbones aromatiques:136,8(C_1);132,3(C_4);127,7 deux pics(C_3 et C_5, C_2 et C_6)
carbones de la chaîne: 176,5(C acide);64,5(C-SO_2);62,3(C-OH); 34,9(C-COO);32,7-29,6-28,5-27,4-25,4-23,9(méthylènes)

Masse : m/e=399(P+1),381(P-OH),257(P-$PhSO_2$=34%),239(P-$PhSO_2$-H_2O=42%), 221(P-$PhSO_2$-$2H_2O$=36%),143($PhSO_2H_2$=34%),97(51%),83(53%),69(78%), 55(100%),41(58%)

Analyse : $C_{21}H_{34}O_5S$

N.B. L'utilisation de 3 équivalents de chlorure 6β n'améliore pas le rendement mais rend la réaction totale (conversion 100%,Rdt=66%).

3) Acide hydroxy-15 pentadécanoïque 8

3a- La réduction de 210mg de sulfone 7 (0,528mmole)par 2,3éq. d'amalgame dans le méthanol (10 cm^3)durant 48h fournit un mélange de produit réduit et non réduit analysé par RMN On en déduit une conversion de 55% et un rendement de 80%.

3b- La réduction de 1g de 7 (2,51mmoles) est réitérée avec 9,5g d'amalgame(4,95 éq.)

* Après extraction et évaporation de l'éther,le composé en solution dans le méthanol est chauffé à 70° à l'évaporateur rotatif durant une heure.Les traces d'acide utilisé lors de l'extraction suffisent à provoquer l'estérification(CCM).Les deux esters 7a et 8a sont très facilement séparés par CCE(silice/éther);on récupère ainsi 580mg (85%)d'hydroxy-15 pentadécanoate de méthyle 8a F=51° (litt(37)=52°)

IR(KBr) : 3400,3310,1745(TF),1100(F)

RMN(90MHz) : 3,64ppm singulet OCH_3
3,62ppm triplet CH_2O
2,31ppm triplet CH_2COO
2-1ppm massif 25H (dont un singulet à 1,25ppm) réduit à 24H par D_2O

Masse : m/e=272(P),254(P-H_2O),242(P-OCH_3+H),143($PhSO_2H_2$),98(50%),74($C_3H_6O_2$ =100%),55(58%)

200mg d'hydroxy-15 pentadécanoate de méthyle(0,735mmole)sont reflués 10mn dans 10cm^3 d'une solution EtOH aqueux-potasse(38).Après traitements habituels on isole 188mg d'un solide blanc F=84° (litt(25)=84°).

IR(KBr) : 3350(F),1710(TF)

RMN(90MHz) : 3,64ppm multiplet 2H (CH_2-O)
2,34ppm triplet 2H (CH_2COO)
1,78-1ppm massif 24H (singulet à 1,27ppm)
L'H acide et l'hydroxyle ne sont pas discernables.

Masse : m/e=258(P),240(P-H_2O),55(pic de base)

4) Lactonisation de l'acide hydroxy-15 phénylsulfonyl-11 pentadécanoïque 7

1g de sulfone(2,51mmoles)dans 400cm^3 de benzène anhydre(solution 6,3.10^{-3}M) est reflué en présence de 200mg d'acide paratoluènesulfonique avec un piège Dean-Stark sous atmosphère sèche durant 60h.Après évaporation du solvant le résidu est repris à l'éther et traité comme à l'ordinaire.On isole par CCE deux composés dans l'ordre décroissant d'élution:

- 738mg de sulfone monomère 9M (77,5%) F=66-7°

IR(KBr) : 2920(TF),2850(F),1725(TF),1455(m),1440(m),1300(TF),1140(TF),1285(F), 1080(m),730(m),690(m).

RMN(90MHz) : 8-7,5ppm 5H massif sulfone
4,09ppm 2H triplet à peine visible (CH_2OCO)
2,96ppm 1H massif (CH-SO_2)
2,33ppm 2H triplet (CH_2-COO)
2,18-0,95ppm 22H en 2 massifs (singulet à 1,31 et massif à 1,69ppm)

RMN C^{13} : carbones aromatiques:136,8(C_1);132,4(C_4);127,7 deux pics(C_3 et C_5, C_2 et C_6)
carbones de la chaîne:171,5(C ester);64,1(C-SO_2);34,7(C-COO);29,4-28,5-27,8-27,4-25,4-24(méthylènes)

Masse : m/e=381(P+1),239(P-$PhSO_2$=71%),221(P-$PhSO_2$-H_2O=43%),203(P-$PhSO_2$-2H_2O =33%),97(57%),83(56%),69(76%),55(100%),41(62%)

Analyse : $C_{21}H_{32}O_4S$

- 168mg de la sulfolactone dimère 9D (17%) F=125-7°

IR(KBr) : 2915(TF),2845(F),1730(TF),1460(f),1440(m-f),1290(TF),1165(TF), 1145(TF),1080(m),730(m),690(m).

RMN(90MHz) : 8-7,35ppm 10H massifs sulfones
4,04ppm 4H triplet à peine résolu (CH_2OCO)
2,89ppm 2H massif (CH-SO_2)
2,26ppm 4H triplet (CH_2COO)
2-1ppm 44H en deux massifs(singulet à 1,6ppm singulet à 1,23ppm)

Masse : m/e=760(P),619(P-$PhSO_2$),601(P-$PhSO_2$-H_2O),479(P-2$PhSO_2$),461(P-2$PhSO_2$ -H_2O) on retrouve les coupures de la lactone monomère

Analyse: identique au dérivé monomère

N.B.: La même expérience faite à la concentration de 3,4.10^{-2}M conduit au même mélange dans les proportions 80/20

5) Réduction de l'acide hydroxy-15 phénylsulfonyl-11 pentadécanoïque ξ-lactone 9M :Exaltolide

5a- Amalgame de sodium

186mg de sulfolactone(0,49mmole)dans 10cm^3 d'éthanol anhydre sont traités par 1,5g d'amalgame(4 équivalents)durant 15h.On sépare en CCE(silice-éther)deux composés dans l'ordre décroissant d'élution:

- 80mg de cristaux(zone invisible à l'UV)d'hydroxy-15 pentadécanoate d'éthyle(55%) F=47-47,5° 8b

IR(KBr) : 3330(TF),3230(m),1735(TF),1180(F)

RMN : 4,13ppm quadruplet 2H (J=7Hz)
3,64ppm triplet 2H (CH_2OH)
2,3ppm triplet déformé 2H (CH_2COO)
2-1ppm massif 28H (contient l'hydroxyle)

- 58mg d'hydroxy-15 phénylsulfonyl-11 pentadécanoate d'éthyle 7b (28%)

IR : 3500(TF),1720(TF),1300(TF),1180(TF),1150(TF).

RMN : 8-7,5ppm massif 5H
4,15ppm quadruplet 2H
3,6ppm triplet grossier 2H (CH_2OH)
2,92ppm 1H massif large ($CH-SO_2$)
2,26ppm triplet grossier 2H
2-1ppm 26H

5b- Amalgame d'aluminium (39,40)

100mg de sulfone 9M dans 10cm^3 de THF aqueux(9:1)sont traités par 28,4mg (2éq.)d'aluminium sous forme d'amalgame préparé comme suit:la feuille d'aluminium est immergée 10 à 15 secondes dans une solution aqueuse à 2% de $HgCl_2$;elle est rincée successivement à l'alcool, à l'éther et immédiatement utilisée.Après 8j d'agitation à 25° la sulfone de départ n'a subit aucune modification.

5c- Nickel de Raney (41)

200mg de sulfone 9M (0,525mmole)sont traités par 20g d'une suspension alcoolique de nickel de Raney W_2 fraichement préparé.Après 4h de reflux la solution est versée dans un grand volume d'eau,soigneusement extraite à l'éther et séchée sur $MgSO_4$.On récupère 93mg (74%) d'un produit pur en CCM fondant sensiblement à 31° après cristallisation à froid dans le pentane(litt(25)=31°);ses données spectrales sont en accord avec la littérature(30):

IR(CCl_4) : 2930(TF),2860,1735(TF)

RMN : 4,15ppm triplet 2H (litt:4,16ppm) (30a)
2,35ppm triplet 2H (litt:2,32ppm)
1,9-1,1ppm 24H dont singulet à 1,32ppm (litt:2,1-1,3ppm,singulet à 1,4ppm)

CPV-Masse:un pic(OV 17,4%,250°): m/e=240(P),222(P-H_2O),204(P-$2H_2O$),180(P-CH_3COOH)
coupures identiques à (30b)

B Accès par le phénylsulfonyl-4 butanol-1

1) Phénylsulfonyl-4 butanol-1 11

1a- Phénylthio-4 butanol-1(33) 10
50g de thiophénol(0,455mole)dans 180cm^3 de soude aqueuse

à 10%(0,45mole)sont traités goutte à goutte par 54,3g de chloro-4 butanol-1 (0,5mole) purifié.Après l'addition,le mélange réactionnel est refluë 30mn;après refroidissement la couche organique est séparée,la couche aqueuse extraite à l'éther.Les phases organiques réunies sont lavées à la saumure et séchées sur $MgSO_4$.On récupère par distillation 78,2g(95%)d'un liquide incolore Eb_{10}-3=111-116° pur en CCM

IR : 3340(TF),1060(TF),740(F),690(m)

RMN : 7,3ppm 5H massif étroit
3,59ppm 2H multiplet (CH_2O)
2,94ppm " " (CH_2S)
2,67ppm singulet 1H disparaît par D_2O
1,67ppm multiplet 4H

1b- Phénylsulfonyl-4 butanol-1 11

L'oxydation à l'eau de javel(34)selon le protocole décrit dans le chapitre I fournit quantitativement une huile incolore pure en CCM

IR : 3500(TF),1300(TF),1150(TF),1070(F)

RMN : 8,1-7,5ppm 5H
3,62ppm multiplet 2H (CH_2O)
3,16ppm " 2H(CH_2SO_2)
2,4ppm singulet 1H disparaît par D_2O
1,7ppm multiplet 4H

Analyse : $C_{10}H_{14}O_3S$

2) Alkylation préliminaire du phénylsulfonyl-4 butanol-1 : phényl-5 phénylsulfonyl-4 pentanol-1 12

2,14g de sulfone alcool 11 (10mmoles)dans 50cm^3 de THF sont traités par 20mmoles de n-BuLi à -78°.On agite 2h à 0° avant d'ajouter à -40° 1,32g de chlorure de benzyle(10mmoles).Après 20h d'agitation à 25° le traitement habituel suivi d'une séparation permet d'isoler 2,454g(81%) d'un liquide incolore pur en CCM

IR : 3500(TF),1300(TF),1145(TF),1070(bande large,TF)

RMN : 8-7,35ppm 5H ($PhSO_2$)
7,1ppm multiplet 5H (Ph)
3,34ppm multiplet 4H (CH_2O et CH_2Ph)
2,67ppm 1H partie de système complexe (4 pics)
1,82ppm singulet disparaissant par D_2O
2,2-1,33ppm massif 4H

Masse : m/e=262(P-$PhSO_2$),91($PhCH_2$=100%)

Analyse : $C_{17}H_{20}O_3S$

3) Acide hydroxy-15 phénylsulfonyl-12 pentadécanoïque 13

2,14g de phénylsulfonyl-4 butanol-1 (10mmoles) dans 50cm^3 de THF sont traités à -78° par deux équivalents de n-BuLi.Après 2h d'agitation à 0°,on canule à -40° cette solution sur le sel de lithium de l'acide bromo-11 undécanoïque(préparé par action du diisopropylamidure de lithium sur 2,65g(10mmoles)d'acide dans 40cm^3 de THF)puis ajoute 2cm^3 de HMPT.Après 90h à 25°,la solution est versée dans HCl 10% et extraite à l'éther.Le produit alkylé étant inséparable du produit de départ,le résidu obtenu après évaporation du solvant est chauffé à 55° dans 40cm^3 de méthanol en présence de 150mg d'acide p-toluènesulfonique.La solution est extraite 24h plus

tard et le résultat séparé par CCE(silice/éther).On isole ainsi 117mg de sulfone alcool inchangée 11 (8%) et 2,271g de l'ester 13a(55%)qui est immédiatement saponifié par la technique déjà utilisée;on recueille 2,19g(saponification quantitative)d'un composé qui cristallise lentement à 25° F=52-3°.Les caractéristiques de 13 sont très voisines de celles de 7

IR(KBr) :3460,1705(TF),1290(TF),1140(TF),1080

RMN(90MHz) : 8-7,35ppm 5H massif sulfone
6,4ppm 2H massif disparaissant par D_2O
3,6ppm 2H triplet discernable (CH_2O)
3ppm 1H massif ($CH-SO_2$)
2,31ppm triplet 2H (CH_2COO)
2-1ppm 22H répartis en deux massifs (1,69 et 1,22ppm)

RMN C^{13} :carbones aromatiques:136,5(C_1);132,3(C_4);127,7 deux pics(C_3etC_5,C_2etC_6)
carbones de la chaîne:176,5(C acide);64,3(C-SO_2);62,1(C-O);34,7(C-COO);32,9 -29,8-28,7-27,2-25,2-23,6(méthylènes)

Masse : m/e=399(P+1),381(P-OH),257(P-$PhSO_2$=14,5%),239(P-$PhSO_2$-H_2O=24%),221(P-$PhSO_2$ -$2H_2O$=24%),143($PhSO_2H_2$=24%),97(42%),83(43%),69(74%),55(100%),41(63%)

Analyse : $C_{21}H_{34}O_5S$

4) Réduction de 13 en acide hydroxy-15 pentadécanoïque 8

Le mode opératoire est analogue à celui décrit en VIII-A-3b.

Le rendement en acide 8 est là encore de 85% après estérification puis saponification de l'ω-hydroxyester méthylique obtenu.

$PhSO_2(CH_2)_{10}COOR$

1 R=H
1a R=Me
1b R=Et
1c $R=(CH_2)_4Cl$

$CH_3(CH_2)_9COOR$

3 R=H
3a R=Me

$CH_3(CH_2)_2CH(CH_2)_9COOH$
$PhSO_2$

4

$CH_3(CH_2)_{12}COOH$

5

$Cl(CH_2)_4OR'$

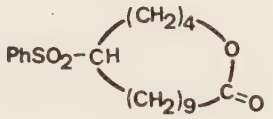
6 R'=H
6α R'=CH(OEt)Me
6β $R'=SiMe_3$

$PhSO_2$
$HO(CH_2)_4-CH-(CH_2)_9COOR$

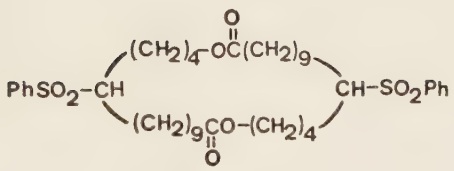
7 R=H
7a R=Me
7b R=Et

$HO(CH_2)_{14}COOR$

8 R=H
8a R=Me
8b R=Et



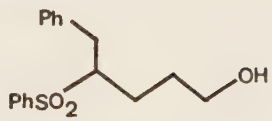
9M



9D

10

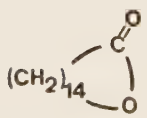
11



12

$PhSO_2$
$HO(CH_2)_3-CH-(CH_2)_{10}COOR$

13 R=H
13a R=Me



14

BIBLIOGRAPHIE

1) a- W. E. TRUCE et R. H. KNOSPE J. amer. chem. Soc. (1955) , 77 , 5063

b- W. E. TRUCE , W. W. BANNISTER et R. H. KNOSPE J. org. Chem. (1962) , 27 , 2821

2) R. G. PEARSON et R. L. DILLON J. amer. chem. Soc. (1953) , 75 , 2439

3) N. H. KOENIG et D. SWERN J. amer. chem. Soc. (1957) , 79 , 4235

4) H. O. HOUSE Modern Synthetic Reactions , 2ème édition , W. A. BENJAMIN Inc. (1972) , 679

5) A. A. MORTON , F. FALLWELL et L. PALMER J. amer. chem. Soc. (1938) , 60 , 1426

6) C. R. HAUSER et W. J. CHAMBERS J. amer. chem. Soc. (1956) , 78 , 4942

7) a- D. O. DEPREE et R. D. CLOSSON J. amer. chem. Soc. (1958) , 80 , 2311

b- D. O. DEPREE J. amer. chem. Soc. (1960) , 82 , 721

8) P. L. CREGER a- J. amer. chem. Soc. (1967) , 89 , 2500

b- J. amer. chem. Soc. (1970) , 92 , 1396

c- J. org. Chem. (1972) , 37 , 1907

9) a- P. E. PFEFFER et L. S. SILBERT J. org. Chem. (1970) , 35 , 262

b- P. E. PFEFFER et L. S. SILBERT J. org. Chem. (1971) , 36 , 3290

c- P. E. PFEFFERT , L. S. SILBERT et J. M. CHIRINKO J. org. Chem. (1972) , 37 , 451

d- P. E. PFEFFER , L. S. SILBERT et E. KINSEL Tet. Lett. (1973) , 1163

10) J. M. MALLAN et R. L. BEBB Chem. Rev. (1969) , 69 , 693

11) a- B. ANGELO et H. NORMANT Bull. Soc. chim. (1962) , 810

b- B. ANGELO Bull. Soc. chim. (1970) , 1848

c- C. R. Acad. Sci. (1970) , 270 (C) , 1471

d- C. R. Acad. Sci. (1970) , 271 (C) , 865

e- C. R. Acad. Sci. (1971) , 273 (C) , 1767

f- C. R. Acad. Sci. (1973) , 276 (C) , 293

g- C. R. Acad. Sci. (1974) , 278 (C) , 383

12) a- F. G. BORDWELL et R. H. IMES J. amer. chem. Soc. (1967) , 89 , 3905

b- W. S. MATTHEWS , J. E. BARES , J. E. BARTMESS , F. G. BORDWELL , F. J. CORNFORTH , G. E. DRUCKER , Z. MARGOLIN , R. J. Mc CALLUM , G. J. Mc COLLUM et N. R. VANIER J. amer. chem. Soc. (1975) , 97 , 7006

13) a- C. IVANOV et A. DOBREV C.R. Acad. Bulgare Sci. (1971) , 24 , 609

b- C. IVANOV , A. DOBREV , Tzv. TCHOLAKOVA et G. DONTCHEV J. organomet. Chem. (1975) , 92 , 125

14) D. IVANOV , G. VASSILEV et I. PANAYOTOV Synthesis (1975) , 83

15) R. E. DABBY , J. KENYON et R. F. MASON J. chem. Soc. (1952) , 4881

16) J. SIMONET , G. JEMINET et J. G. GOURCY Bull. Soc. chim. (1974) , 1102 et références citées

17) M. M. BAIZER Organic Electrochemistry M. Dekker Inc. , New York (1973)

17 bis) D. E. BERGBREITER , G. M. WHITESIDES J. org. Chem. (1975) , 40 , 779

18) G. CIAMICIAN et P. SILBER Ber. (1896) , 29 , 1813

19) M. KERSCHBAUM Ber. (1927) ,60 , 902

20) a- H. HUNSDIECKER et H. ERLBACH Ber. (1947) , 80 , 129

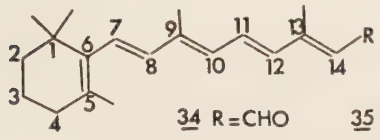
b- M. STOLL et P. BOLLE Helv. chim. Acta (1948) , 31 , 98

21) a- J. W. HILL et W. CAROTHERS J. amer. chem. Soc. (1933) , 55 , 5023
b- E. W. SPANAGEL et W. CAROTHERS J. amer. chem. Soc. (1936) , 58 ,654
22) M. STOLL et A. ROUVE Helv. chim. Acta (1934) , 17 , 1283
23) V. N. BELOV , E. K. SMOL'YANINOVA , E. A. OGORODNIKOVA , V. M. RODIONOV , N. P. SOLOV'EVA , G. E. SVADKOVSKAYA , N. N. SHEVYAKOVA Chem. Abstr. (1959) , 53 , 15969i
24) a- B. B. GHATGE , U. G. NAYAK , K. K. CHAKRAVARTI , S. C. BHATTACHARYYA Chem. and Ind. (1960) , 1334
b- S. C. BHATTACHARYYA , V. V. DHEKNE , B. B. GHATGE , U. G. NAYAK , K. K. CHAKRAVARTI J. chem. Soc. (1962) , 2348
25) H. H. MATHUR , S. C. BHATTACHARYYA J. chem. Soc. (1963) , 3505
26) D. E. AMES , A. N. COVELL et T. G. GOODBURN J. chem. Soc. (1963) , 5889
27) a- G. EGLINTON , J. CARNDUFF , W. Mc CRAE , R. A. RAPHAEL Chem. and Ind. (1960) , 559
b- L. D. BERGELSON , J. G. MOLOTKOVSKY , M. M. SHEMYAKIN Chem. and Ind. (1960) , 558
c- W. Mc CRAE Tetrahedron (1964) , 20 , 1773
28) P. E. EATON , G. F. COPPER , R. C. JOHNSON , R. H. MUELLER J. org. Chem. (1972) , 37 , 1947
29) J. L. SPEIER J. amer. chem. Soc. (1952) , 74 , 1003
30) a- C. F. H. ALLEN et E. WEISMANN MAGDER J. heterocy. Chem. (1969) , 349
b- H. Mc FADDEN , E. A. DAY , M. J. DIAMOND Anal. Chem. (1965) , 89
31) R. HUISGEN , H. OTT Tetrahedron (1960) , 6 , 253
32) M. JULIA et D. UGUEN Bull. Soc. chim. (1976) , 513
33) W. KIRNER et G. H. RICHTER J. amer. chem. Soc. (1929) , 51 , 3409
34) A. E. WOOD et E. G. TRAVIS J. amer. chem. Soc. (1928) , 50 , 1226
35) C. R. HAUSER et B. E. HUDSON Org. Reac. John Wiley & Sons,Inc. New-York , 1942 , Vol.I , p. 279
36) N. D. CHERONIS , J. B. ENTRIKIN , E. M. HODNETT Semi-micro qualitative organic Analysis Interscience publishers , John Wiley & Sons 3ème édition , 1965
37) P. CHUIT et J. HAUSSER Helv. chim. Acta (1929) , 12 , 463
38) W. C. ASHLEY et R. L. SHRINER J. amer. chem. Soc. (1932) , 54 , 4410
39) E. J. COREY et H. CHAYKOVSKY J. amer. chem. Soc. (1964) , 86 , 1639
40) M. A. WUONOLA , R. B. WOODWARD J. amer. chem. Soc. (1973) , 95 , 284
41) R. L. AUGUSTINE Catalytic Hydrogenation Edward Arnold publishers , London 1965 , p. 147

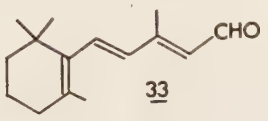
CHAPITRE IV

PARTIE THEORIQUE

La première synthèse de la vitamine A 35 a été proposée en 1932 par KUHN et MORRIS(1).Cette



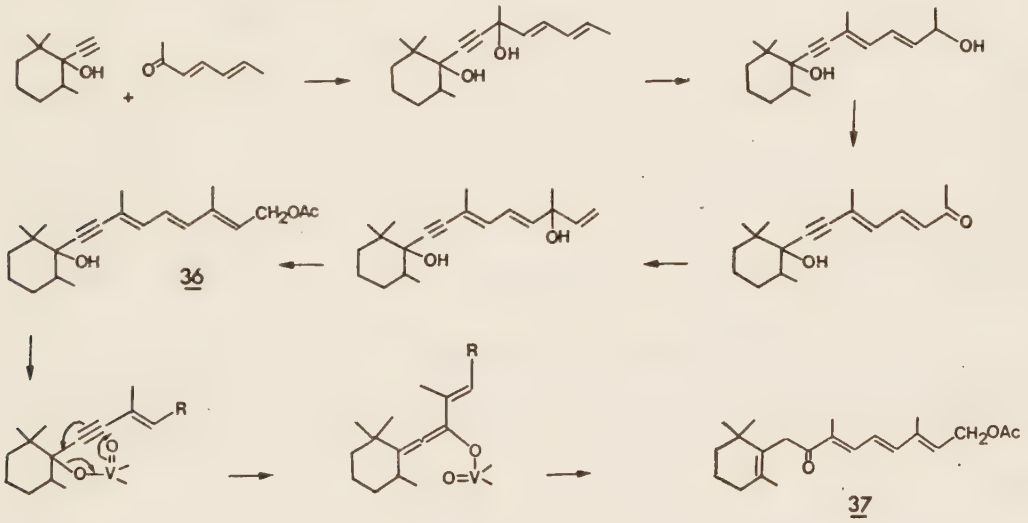
34 R=CHO 35 R=CH_2OH



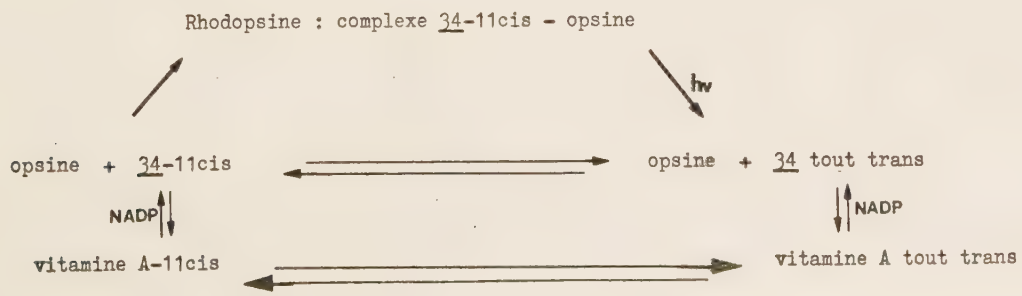
33

synthèse utilisant intermédiairement le β-ionylidène acétaldéhyde 33 a été largement confirmée dans les années qui suivirent(2,3).Un grand nombre de méthodes ont par la suite été proposées utilisant soit l'aldéhyde 33 comme KUHN(2,4),soit plus généralement l'enchaînement de fragments comportant un nombre convenable d'atomes de carbones,soit enfin la dégradation d'homologues supérieurs(5a).

Une synthèse extrêmement élaborée à partir de la triméthyl-2,2,6 cyclohexanone vient d'être proposée par OLSON et coll.(6);l'étape clé en est le réarrangement de l'alcool acétylénique 36 en cétone éthylénique 37 à l'aide d'un catalyseur au vanadium(V)



L'intérêt montré dans toutes ces synthèses pour la vitamine A réside principalement dans ses applications biologiques.Les travaux de WALD et coll.(5b,7)en particulier ont élucidé le processus de transformation rétinol(vitamine A)35-rétinal 34 dans le fonctionnement des pigments visuels :



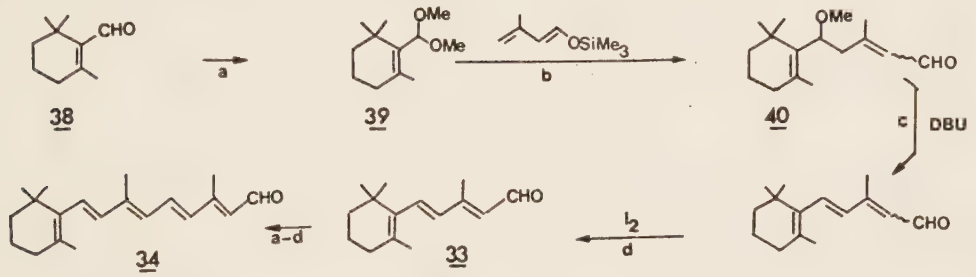
On ignore encore comment l'isomérisation photochimique du rétinal-11 cis en rétinal tout trans est transmise au nerf optique et la façon dont l'impulsion se propage jusqu'au cerveau.

Malgré leur grande diversité,toutes les synthèses proposées sont longues et affaiblissent d'autant le rendement en composé final.ISHIDA et MUKAIYAMA(8) ont proposé récemment une élégante synthèse du rétinal 34 utilisant deux réactions simples:

- le couplage d'un acétal α-éthylénique avec le méthyl-3 triméthylsilyloxy-1 butadiène-1,3
- l'élimination de la fonction alcoxy en δ par une amine tertiaire

en présence de tamis moléculaires.

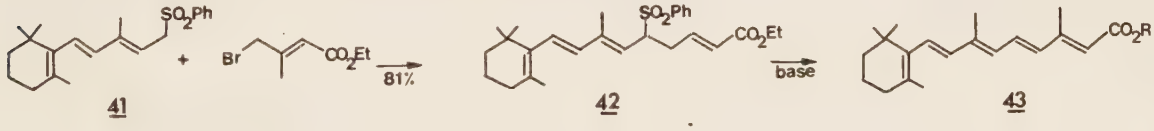
L'acétalisation du β-cyclocitral 38 fournit quantitativement l'acétal 39.Ce dernier est couplé au dièn-oxysilane en présence de $TiCl_4$-$Ti(Oi\text{-}Pr)_4$ pour donner le δ-méthoxyaldéhyde 40;en présence de diaza-1,5 bicyclo[5.4.0]undécène-5(DBU) et de tamis moléculaires l'élimination du groupement méthoxy fournit un mélange cis-trans de β-ionylidèneacétaldéhyde 33.L'isomérisation à l'iode en composé tout trans puis la



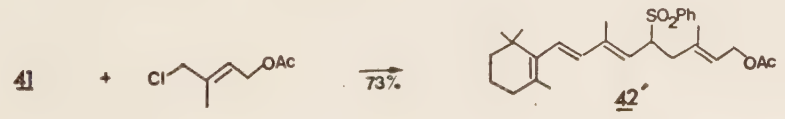
répétition des trois processus précédents fournit le rétinal tout trans 34 avec un rendement de 38% à partir de 38;la réduction en vitamine A est quantitative.

Nous pensions trouver dans l'utilisation des sulfones une voie d'accès élégante et rapide à cette vitamine.La compatibilité du groupement sulfonyle avec d'autres fonctions et un choix convenable des fragments mis en jeu pouvait conduire,en un petit nombre d'étapes,à la vitamine A ou à l'un de ses précurseurs directs.

Dès 1973 JULIA et coll.(9)ont utilisé les sulfones dans une synthèse de la vitamine A.L'alkylation de la sulfone C_{15} 41 par le γ-bromosénécioate d'éthyle fournit la sulfone à vingt carbones 42;l'élimination du groupement sulfonyle donne l'ester ou l'acide 43 tout trans:

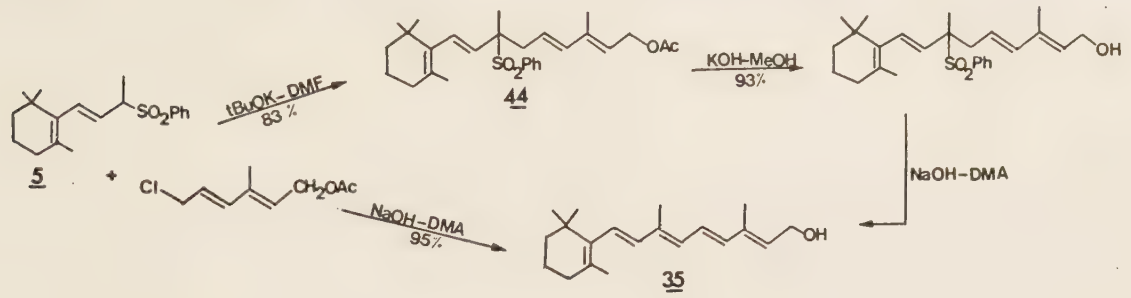


L'équipe américaine de recherche de Hoffman-La-Roche(10)a repris le même schéma réactionnel:la sulfone 42'obtenue par alkylation de la même sulfone 41 par l'acétate de chloro-4(méthyl-3butèn-2)yle-1 conduit,



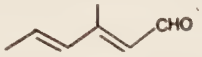
après élimination par l'éthylate de sodium dans l'alcool,directement à la vitamine A trans à 73%.Les auteurs ont tenté sans succès d'améliorer l'élimination en modifiant les substituants sur le cycle aromatique du groupement sulfonyle.

Parallèlement l'équipe suisse(11)visait le même but par un chemin différent.L'enchaînement de la β-ionyl-



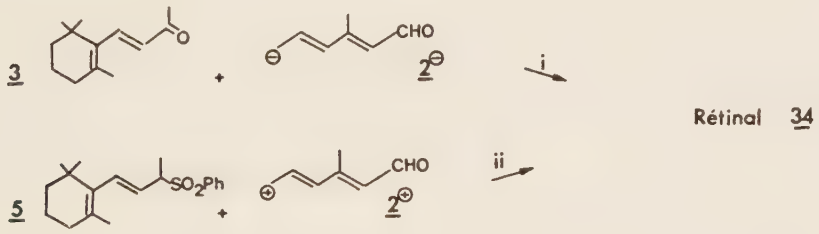
sulfone 5 et d'un synthon en C_7,l'acétate de chloro-6méthyl-3hexadièn-2,4yle-1,fournit,soit directement soit en isolant la sulfone intermédiaire 44,la vitamine A.Le mélange des acétates de rétinol(34% tout trans)est isomérisé par catalyse homogène à l'aide de palladium II.L'accès à l'acétate diénique chloré constitue le seul obstacle à cette synthèse.

De même que FISCHLI et coll.(11)notre but était d'enchaîner un morceau en C_{13} à un synthon en C_7.La fonction aldéhyde,sous forme d'acétal,étant compatible avec les réactions classiques de sulfones,nous avons tenté d'utiliser le synthon 2:

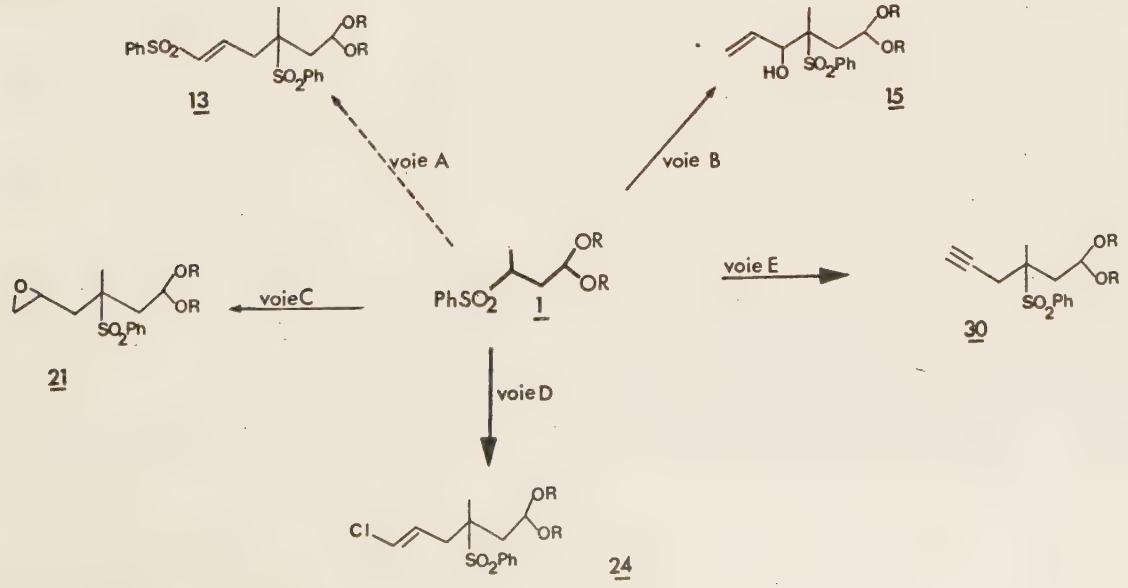


2

Deux types d'enchaînement nous étaient possibles selon la polarité du motif C_7 utilisé:soit la réaction nucléophile d'un "triénolate" $2^{\ominus}$ sur un électrophile comportant treize carbones,en l'occurence la β-ionone 3(voie i),soit une substitution nucléophile du fragment en C_{13},en l'occurence la β-ionylsulfone 5 sur le cation homologue ou un équivalent $2^{\oplus}$ (voie ii):



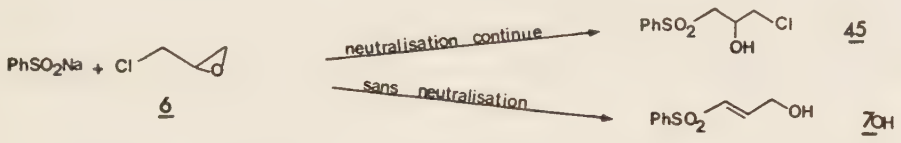
Pour réaliser les synthons 2,la sulfone 1,utilisée dans la synthèse d'aldéhydes en tant qu'anion homoénolate,nous a semblé être un précurseur intéressant.Plusieurs possibilités s'offraient à nous dans le greffage d'un fragment à trois carbones;celles que nous avons choisies sont résumées dans le schéma ci-dessous:



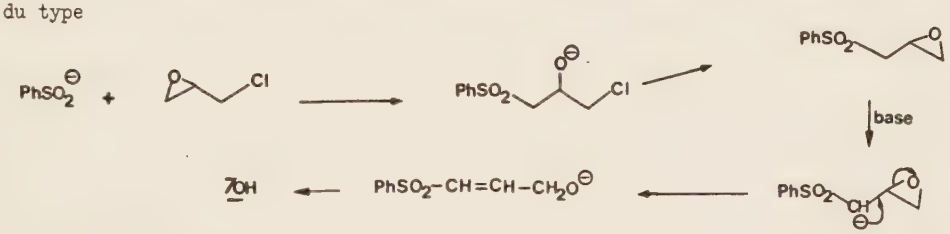
Parmi les cinq voies utilisées,l'une s'est révélée impraticable dès le départ(voie A)et deux ont dû être abandonnées en cours(voies B et C).Seules les voies D et E ont permis d'accéder à un précurseur direct de la vitamine A.

I Voie A

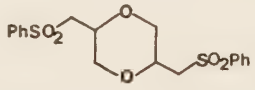
Le passage à la sulfone 13 ne devait à priori offrir aucune difficulté.Nous avons donc,dans cette optique synthétisé les sulfones 7x.L'addition de benzènesulfinate de sodium à l'épichlorhydrine 6 en milieu alcoolique aqueux permet d'isoler (60%)la sulfone vinylique hydroxylée 7OH.Selon CULVENOR(12b)on peut.



isoler,lorsque le milieu réactionnel est neutralisé de façon continue,le chloro-1 phénylsulfonyl-3 propanol-2 45;on peut donc supposer l'ouverture préliminaire de l'époxyde par l'anion sulfinate selon un mécanisme du type



L'étape d'ouverture de l'époxy-sulfone est vraisemblablement extrêmement rapide car les auteurs n'ont jamais signalé la présence d'un tel composé.L'alcool 7OH est assez sensible et se transforme,même en milieu basique dilué,en produit de duplication,le bisphénylsulfonylméthyl-2,5 dioxane-1,3 ,résultant de l'addition de l'alcoolate sur la sulfone vinylique:



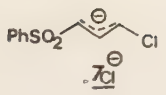
ALEXANDER et Mc COMBIE avaient observé un phénomène voisin avec le divinylsulfoxyde(13).Dans les conditions d'obtention de 7OH le produit de duplication est très minoritaire et facilement éliminé par recristallisation.Le passage aux dérivés halogénés et au mésylate est aisément accompli par les techniques décrites (voir partie expérimentale).

BORDWELL a étudié très à fond les substitutions nucléophiles des composés 7x (14b-f), mais il n'a jamais utilisé d'anion très basique.Dans son étude de la régiosélectivité de l'attaque du nucléophile,il s'est placé en milieu généralement protique en utilisant des bases faibles(amine,sulfinate,thiocyanate).Son étude ne nous a donc été que de peu d'utilité de ce point de vue.

Les premiers essais de condensation d'anions de sulfones sur les halogénures 7Cl ou 7Br ont été décourageants.

Quelles que soient les conditions réactionnelles(température,solvant,base)nous avons observé dans chaque cas la formation de produits de dégradation.Le traitement du dérivé chloré 7Cl par une base forte, comme le lithien de la sulfone 1,à différentes températures a montré que,même à -100° la dégradation était quasi totale après deux heures.Il est vraisemblable que la transmétallation des dérivés 7x est beaucoup plus rapide que la substitution de l'anion sur X.On obtiendrait ainsi un anion allylique chloré 7Cl⊖

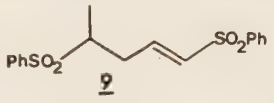
susceptible de décomposition très rapide.



Des difficultés du même ordre ont été rencontrées au laboratoire lors d'essais d'alkylation de la sulfone isomère $\overset{\alpha}{7_{Cl}}$ (15).

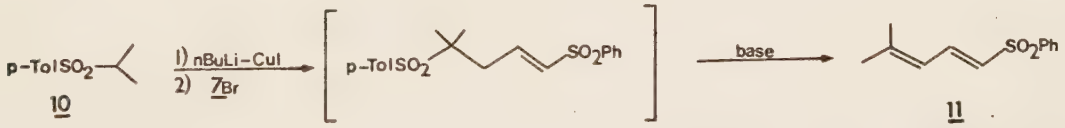
Nous avons envisagé alors de diminuer le caractère carbanionique de l'organométallique(16)(lithien de la sulfone 1)en utilisant un dérivé du cuivre I.Plutôt que d'engager deux molécules de la sulfone 1b dans un organocuprate,nous avons tout d'abord opéré avec le cuivreux(stœchiométrique).La condensation de l'organocuivreux de l'éthylsulfone 8 sur le chlorure 7_{Cl} à -30° nous a permis d'isoler 15% de bisphénylsulfonyl-1,4 pentèn-1 E 9.On constate que l'utilisation d'un métal moins électropositif diminue l'agressivité de l'organométallique vis-à-vis de l'halogénure utilisé.On isole ,à côté de 85% de sulfone inchangée,40% de l'isomère $\overset{\alpha}{7_{Cl}}$ de 7_{Cl}.BORDWELL(14b)signale également l'obtention de la forme tautomère de 7_{N_3} lorsqu'il traite le bromure 7_{Br} par l'azoture de lithium dans le méthanol ou le diméthylformamide.L'auteur montre qu'il s'agit effectivement d'une réaction SN_2 suivie de tautomérie et non d'une double substitution SN_2'-SN_i .

Le même auteur(14e)observe une grande accélération de la substitution(> 500fois)de l'azoture de lithium sur le dérivé 7_X lorsqu'on passe de X=Cl à X=Br.L'expérience précédente réitérée avec le bromure fournit effectivement la sulfone 9 avec un rendement convenable(75%)



Nous espérions que l'organocuivreux de la sulfone 1b se comporterait d'une façon analogue;opposé au bromure 7_{Br}il ne réagit pas.L'addition d'hexaméthylphosphoramide ne fait que diminuer la proportion de sulfone inchangée récupérée(96 à 56%). On récupère en outre respectivement 56 et 14% d'un mélange de bromophénylsulfonyl-1,3propènes 7_{Br} et $\overset{\alpha}{7_{Br}}$. Nous n'avons pas étudié l'influence de la température sur la condensation;on sait toutefois (17)que les alkylcuivres stœchiométriques sont généralement préparés à une température inférieure à -20°.

En vue d'évaluer l'influence de la substitution de la sulfone sur la condensation,nous avons opposé l'organocuivreux de l'isopropylp-tolylsulfone 10 au dérivé 7_{Br} en présence de HMPT.On ne peut isoler du mélange réactionnel que 25% d'un composé monosulfoné auquel nous avons,sur la base des différentes données spectrales,attribué la struture 11.



Ce diène ne peut raisonnablement provenir que du produit de condensation souhaité suivie de l'élimination du p-tolylsulfinate.On pourrait s'étonner de la différence de comportement entre le méthyl-4p-tolylsulfonyl-4 phénylsulfonyl-1 pentèn-1,intermédiaire vraisemblable dans la formation de 11,et le bisphénylsulfonyl-1,4 pentèn-1 9 .Le caractère tertiaire du groupement p-toluènesulfonyle(18,et chapitre I)et la basicité de l'hexaméthylphosphoramide sont sans doute à l'origine de cette différence.

Le traitement de la sulfone secondaire 1'b par le bromure 7_{Br} dans les conditions précédentes,mais sans cosolvant,ne permet de récupérer que 30% du composé de départ.En comparant cette expérience avec celle réalisée sur l'éthylsulfone,il semble bien que la fonction acétal joue un rôle néfaste à la condensation. Cependant la différence de comportement entre la sulfone acétal substituée en α (récupérée à 96%) 1b et son homologue non substituée 1'b (récupérée à 30%)ne permet pas d'envisager une explication satisfaisante.

Un essai d'utilisation du cuprate mixte (PhS)(R)CuLi,un des meilleurs cuprates mixtes d'après les travaux de POSNER(19) dans le transfert sélectif du groupement R à un halogénure,n'a donné aucun résultat(7_{Br} et cuprate où R=p-TolCMe$_2$).

Nous avons songé dans un dernier temps à jouer une fois encore sur la nature du groupe partant.Selon BORDWELL(14a)le rapport des vitesses de réaction des iodures et bromures allyliques k_I/k_{Br} avec la thiourée dans le méthanol n'excède pas 4,le rapport k_{Br}/k_{Cl} étant 25fois plus important.Il nous a semblé que cette différence était trop faible pour pouvoir être exploitée.Un essai de condensation du mésylate 7Ms sur l'organocuivreux de l'isopropylp-tolylsulfone 10 a montré que ce groupe partant est encore moins efficace que le brome;on ne récupère que la sulfone de départ 10 (60%) et l'isomère $\overset{\alpha}{7Ms}$ du mésylate engagé.
La stéréochimie Z de ce dernier est vraisemblablement due à une complexation par le cuivre.
Ce résultat est en accord avec un processus SN_2 d'un nucléophile fort sur un système primaire(20)(un rapport $k_{OMs}/k_{Br} > 1$ est observé dans les processus SN_1 et E_1 (21)).
Toutefois le mésylate s'est révélé plus stable vis-à-vis du dérivé lithié de 10 que les halogénures correspondants.Il est probable que la présence de l'oxygène défavorise la formation d'un anion allylique du type $\overset{\ominus}{7x}$ déjà rencontré.Dans les conditions où le dérivé lithié de 8 ne donnait avec 7Br que des produits de dégradation,la réaction de l'organolithien de 10 avec 7Ms est beaucoup plus propre:l'addition à -30° des halogénures 7X sur le lithien de l'éthylsulfone s'accompagne d'une intense coloration rouge évoluant très rapidement vers le noir;dans le cas de 7Ms la coloration est beaucoup moins intense(rose)ce qui incite à penser,ainsi que nous l'espérions,que la transmétallation a lieu moins facilement.On isole effectivement,à côté des 60% de sulfone 10 inchangée,28% d'un nouveau composé auquel nous avons attribué la structure 12:il résulte de l'attaque de l'anion sur le carbone central du mésylate 7Ms.

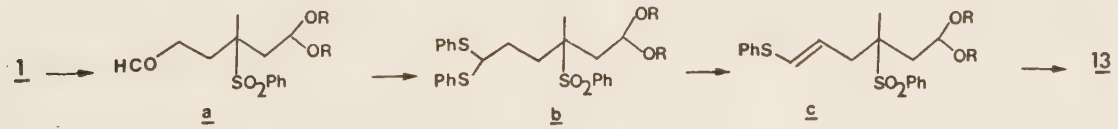
12

CULVENOR et coll.(12b)ont constaté une addition analogue de l'éthylate en milieu potasse alcoolique diluée sur le chlorure correspondant:

Aucun composé du type 7Ms ou $\overset{\alpha}{7Ms}$ n'a été récupéré de l'essai ci-dessus.
De toutes les réactions avec les orgonocuivreux ou organolithiens,aucune ne semble applicable à la condensation d'une sulfone tertiaire porteur d'une fonction acétal en β sur un halogénure allylique activé.

II Voie B

En vue d'accéder à la même sulfone 13 que précédemment,nous avons voulu suivre le chemin suivant:



a b c

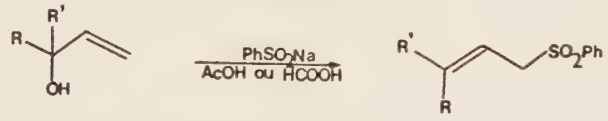
La réaction de Michael de l'anion de 1 sur l'acroléine devait conduire à la sulfone bifonctionnelle a. Cette dernière,facilement transformable en dithioacétal b (22),est un précurseur de la disulfone 13.Le passage du dithioacétal au thioéther d'énol c est possible dans des conditions douces à l'aide de trifluorométhanesulfonate de cuivre(II) (23).L'oxydation du sulfure ne posait en principe aucun problème.

On ne connaît jusqu'à présent que peu d'exemples de condensation-1,4 d'anion de sulfones sur les "accepteurs de Michael" classiques.La plupart des essais effectués l'ont été sur des sulfones $PhSO_2CH_2R$ activées par un groupement benzyle(R=Ph)(24,25),allyle($R=CH=CH_2$)ou ester(R=COOEt)(26):dans tous les cas il est possible d'opérer en milieu protique.Le pK_a de la sulfone 1 étant nettement supérieur à ceux des sulfones utilisées ci-dessus,les conditions adoptées par les auteurs n'étaient pas applicables.

Le modèle choisi pour l'étude étant la sulfone 10,nous en avons condensé l'organocuivreux sur l'acroléine dans le tétrahydrofuranne à -30°;il est en effet notoire que les dérivés du cuivre sont prédisposés aux additions-1,4(17).On ne récupère de cet essai que 65% de sulfone inchangée sans trace de produit de condensation.Peu d'exemples d'addition-1,4 d'organocuivres sur les aldéhydes α- éthyléniques sont rapportés dans la littérature et il semble que l'acroléine n'ait pratiquement jamais été utilisé comme substrat dans ces réactions.

La condensation du lithien de la même sulfone dans les mêmes conditions fournit 28% du composé d'addition -1,2 14.Le rendement est amélioré(80%)lorsqu'on opère dans l'éther.La sulfone 1b fournit dans ces conditions 75% d'alcool allylique 15b.La formation de l'alcool ne constituait pas un obstacle,bien au contraire puisque nous souhaitions isomériser la double liaison de la sulfone 13 pour la condenser sur la β-ionone.

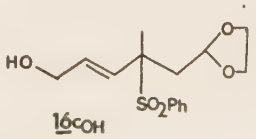
On sait en effet que la réaction des phényl- et p-tolylsulfinates sur les alcools allyliques en milieu acétique conduit aux sulfones transposées correspondantes(9a,10):



L'acide formique a été également utilisé dans la condensation sur des alcools benzyliques(27).Cette technique,appliquée à 15b,devait nous conduire à l'isomère 16Σ de 13.La sulfone alcool 15b traitée en milieu formique pur(à 10°C)par le phénylsulfinate de sodium se dégrade;par contre dans l'acide acétique elle donne naissance à deux nouveaux composés A et B ne comportant qu'une seule fonction sulfone et plus de fonction alcool.Le traitement de la même sulfone par le chlorure de thionyle dans l'éther,dans les conditions préconisées par YOUNG et coll.(28b)pour obtenir le chlorure primaire transposé,fournit un mélange de trois produits dont deux migrent en chromatographie sur couche mince comme les composés A et B obtenus ci-dessus.Le même essai de transposition par le couple tribromure de phosphore-pyridine à -35° donne un résultat analogue.

Nous avons supposé que la stabilisation de la molécule 15 pourrait être accomplie par l'utilisation de l'acétal cyclique correspondant 15c.Il est facilement obtenu par condensation du lithien de 1c avec l'acroléine(88%)mais évolue spontanément en un autre alcool(évolution visible par chromatographie sur couche mince)auquel nous avons tout d'abord attribué la structure de l'alcool allylique primaire 16cOH;la modification du spectre de résonance magnétique nucléaire de 15 pouvait être attribué à cette évolution.De plus le fait que le nouvel alcool migre moins en chromatographie traduisait bien une transformation alcool secondaire-alcool primaire;les autres données spectrales,trop semblables à celles de 15,ne donnaient aucune indication supplémentaire .

Malheureusement,tous les traitements(voir partie expérimentale)essayés pour le transformer en chlorure ou bromure n'ont donné aucun résultat, conduisant soit au produit inchangé,soit à de nouveaux composés n'ayant aucune des caractéristiques attendues pour l'halogénure 16cX.

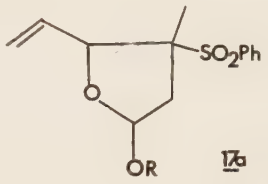


16cOH

Une de ces tentatives nous a toutefois fait douter de la structure attribuée à l'alcool isomérisé. COLLINGTON et MEYERS(29)soulignent l'intérêt de leur procédé utilisant le chlorure de méthanesulfonyle

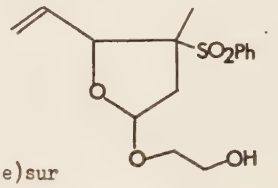
dans le diméthylformamide en présence de chlorure de lithium et de s-collidine:il est spécifique des alcools allyliques.Or,dans le résultat de cette technique appliquée à l'alcool isomère de 15c (supposé être 16c$_{OH}$),on observe dans le spectre de résonance magnétique nucléaire la présence d'un singulet vers 3ppm intégrant pour 3H et la présence des bandes caractéristiques des sulfonates dans le spectre infra-rouge (ainsi que la disparition des bandes alcool).En outre une tentative d'hydrolyse du même composé dans les conditions d'ouverture du dioxolane se révèle parfaitement inefficace.

Le traitement de l'alcool homologue 15b par l'acide p-toluènesulfonique dans l'acétone,en vue d'hydrolyser l'acétal,a permis d'élucider la structure du produit d'autotransformation de 15c.On obtient en effet deux nouveaux composés stéréoisomères A et B ne comportant,d'après les différentes méthodes d'analyse, qu'un seul groupement éthoxy et dont l'étude soignée nous a conduit à leur attribuer la structure 17b.A et B proviennent de la transacétalisation intramoléculaire de l'alcool allylique 15b.A,cristallisé est pur si l'on en croit ses différentes données spectrales;B est constitué de deux isomères différents de A.Ce sont tous trois des stéréoisomères de 17b,et ils sont identiques aux produits obtenus lors du traitement acide($PhSO_2Na$/AcOH)ou des traitements "tranposants" ($SOCl_2$ ou PBr_3)de 15b.Il est donc raisonnable d'admettre la structure 17d pour le produit d'isomérisation spontanée de 15c.17d initialement unique par chromatographie sur couche mince évolue lentement à 25°.Nous n'avons pas élucidé la structure des composés en résultant.



17a R=Me

17b R=Et



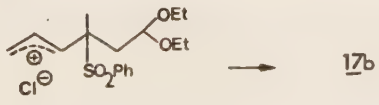
17d

La sulfone alcool 15c ayant été purifiée par chromatographie(couche épaisse)sur silice,on aurait pu attribuer son isomérisation ultérieure à la présence d'impuretés acides.Pourtant le di-méthylacétal correspondant 15a purifié sur colonne de silice apparaît unique aussitôt après séparation Stocké à 0° il n'en évolue pas moins pour donner naissance à deux nouveaux composés migrant plus en couche mince et auquel nous pouvons attribuer,bien que ne les ayant pas isolés,la structure 17a.

Il apparaît donc d'après ces résultats que,des alcools 15 obtenus,l'acétal diéthylique serait le plus stable.Toutefois,étant extrêmement sensible aux traces d'acide,il n'est pas pensable d'essayer de transposer l'alcool lui-même en son isomère 16b$_{OH}$.

L'accès au chlorure directement à partir de l'alcool 15b semble fort compromis.En effet selon YOUNG(28b) le processus SN_i' du chlorosulfite intermédiaire est favorisé par une grande dilution,l'acide chlorhydrique libéré,piégé par l'éther dans la formation d'un complexe,étant dans ce cas inopérant;il admet,comme le fait PREVOST(30),l'existence d'une paire d'ions intermédiaire:

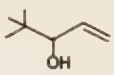
Cette paire d'ions rigide évolue vraisemblablement dans notre cas en cation allylique par perte de SO_2:



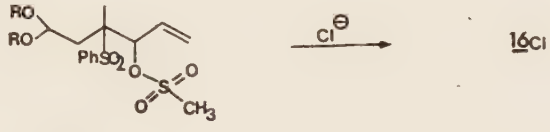
17b

Ce mécanisme possible rendrait compte,si on admet la formation du chlorosulfite,de la cyclisation en milieu acide de 15b.

L'accès au chlorure(ou bromure)allylique primaire sera peut-être possible dans des conditions neutres. La technique de COLLINGTON et MEYERS(29)passant par un mésylate intermédiaire donne,dans le cas d'alcools secondaires encombrés,le chlorure transposé:c'est ce qu'ont observé GEORGOULIS et VILLE(31)en comparant les résultats de cette technique avec les trois alcools de plus en plus encombrés ci-dessous:

Alcool de départ			
% chlorure primaire	27	84,5	94,5
% chlorure secondaire	73	15,5	5,5

Le dérivé mésylé étant sous forme secondaire le chlorure primaire peut résulter soit d'une SN_2' de l'ion chlorure sur le mésylate secondaire,soit d'une attaque sur la paire d'ions intermédiaire,soit enfin d'une transposition préalable du mésylate suivie d'une SN_2 de l'ion chlorure.Quel que soit le mécanisme,ce résultat pourrait être fort intéressant dans notre cas,le groupement phénylsulfonyle,volumineux,pouvant accroître la stéréosélectivité de la réaction.

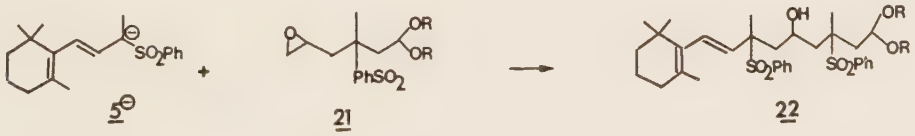


L'utilisation de cette réaction sur l'alcool le plus stable 15b offre une perspective nouvelle à la réaction envisagée.

III Voie C

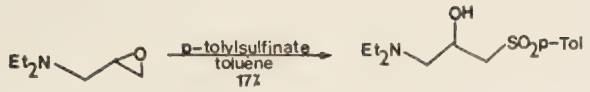
Les travaux de KONDO(32)corroborés par ceux de JULIA(33)ont montré que les carbanions de sulfones étaient susceptibles d'attaquer le carbone le moins substitué des époxydes pour conduire aux alcools β-sulfonylés correspondants.

Ainsi, l'ouverture de l'époxyde 21 par l'anion de la β-ionylsulfone devait nous conduire à l'alcool 22 possédant le squelette de la vitamine A,l'élimination des trois groupements fonctionnels intermédiaires n'étant plus qu'une question de conditions opératoires.

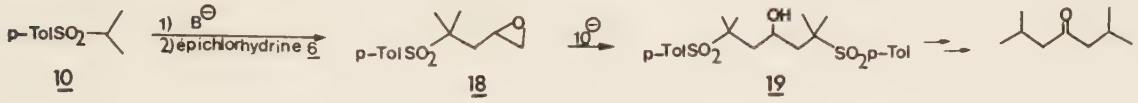


L'épichlorhydrine 6 était,dans cette optique,un bon moyen d'introduire le fragment époxypropyle.Afin de vérifier les possibilités d'application de cette hypothèse,un substrat témoin a fait l'objet d'une étude préalable.

L'isopropylp-tolylsulfone 10 lithiée se condense sur l'épichlorhydrine pour donner 80% de l'époxy-1,2-méthyl-4p-toluènesulfonyl-4 pentane 18.L'action directe du benzènesulfinate de sodium dans le diméthylformamide ne donne malheureusement pas la disulfone alcool 20 espérée.GILMAN et FULLHART(34) semblent pourtant avoir préparé,avec un rendement faible il est vrai,la diéthylamino-3hydroxy-2propylp-tolylsulfone par addition du sulfinate au diéthylamino-3époxy-1,2propane dans le toluène bouillant:



Par contre le dérivé lithié de 10 ouvre bien l'époxyde dans le sens attendu en l'alcool disulfoné symétrique 19 dont la structure a été vérifiée par réduction puis oxydation:la diméthyl-2,6 heptanone-4 est

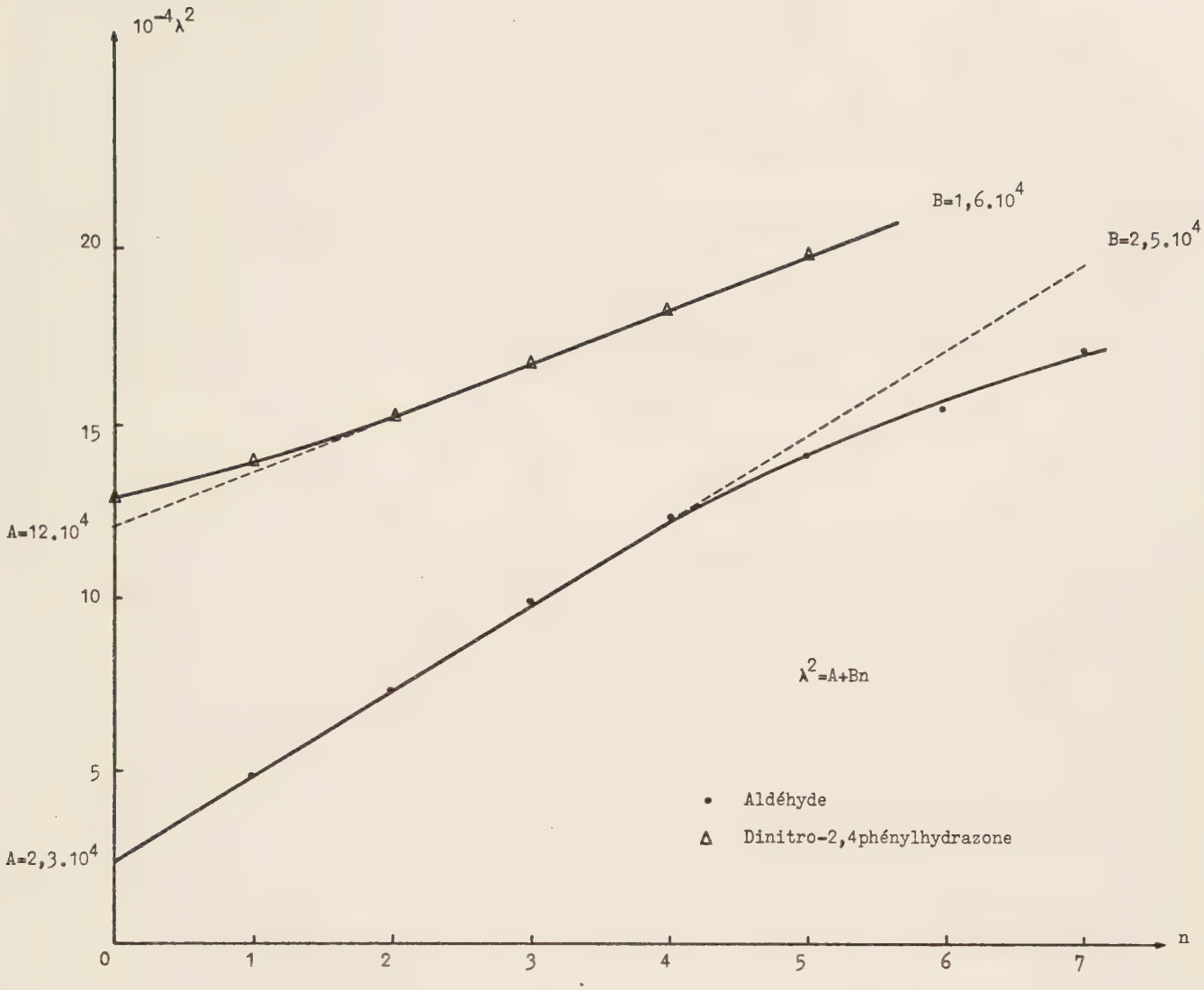


bien identique à un échantillon commercial.

La sulfone 1(1a ou 1c) donne de la même façon l'époxyde 21 attendu;ce dernier n'additionne pas plus que 18 le sulfinate dans l'alcool aqueux au reflux(12a).La condensation de la β-ionylsulfone 5 lithiée sur 1c à 25° conduit à un mélange de trois composés A_1,A_2 et A_3(3,5:3:1 en poids)représentant 80% de transformation.L'étude de ces trois produits s'est révélée délicate:A_1 et A_2 comportent apparemment toutes les fonctions de départ,A_3 semble avoir perdu un groupement sulfonyle.On observe toutefois un certain nombre d'incohérences dans le résultat des différentes méthodes d'analyse pour les trois composés.La microanalyse en particulier donne un très important défaut de carbone et de soufre.Pour essayer de simplifier les problèmes,nous avons traité chacune des trois fractions en vue d'en faire une dinitrophénylhydrazone.A_1 et A_2 ne donnent aucun résultat:le spectre ultraviolet des résidus n'indique aucune conjugaison importante.La fraction A_3 donne un solide rouge brique fondant vers 200° mais dont nous n'avons pu déterminer la structure:la position du maximum d'absorption ultraviolette indique la présence d'une ou deux insaturations conjuguées.

La méthode simple pour suivre l'évolution de la conjugaison vers la valeur attendue(448nm pour la dinitrophénylhydrazone du rétinal tout trans)consistait à travailler sur les dinitrophénylhydrazones et à évaluer l'augmentation de la conjugaison en fonction des traitements subis;celles-ci permettaient en outre de ne pas craindre de toucher au groupement carbonyle durant les traitements ultérieurs.A_1,A_2 et A_3,supposés comporter encore la fonction aldéhyde bloquée,ont été successivement traités en milieu acide(hydrolyse de l'acétal)puis dans les conditions dans lesquelles les aldéhydes β-sulfonylés se transforment bien en aldéhydes insaturés(voir chapitre I).Les trois fractions résultant de ce traitement ont été soumises à l'action de la dinitrophénylhydrazine en milieu alcoolique acide.Les résidus obtenus X_1,X_2 et X_3 repris dans le chloroforme ont été testés en ultraviolet:tous trois absorbent sensiblement à la même longueur d'onde correspondant à un "début" de conjugaison(390nm).

Afin de pouvoir évaluer le nombre de doubles liaisons conjuguées,n,nous avons essayé d'établir une corrélation entre n et la position du maximum d'absorption.Le relevé des valeurs de λ et de ε de différents aldéhydes polyéniques conjugués et de leurs dinitrophénylhydrazones dans la littérature nous a conduit(35) à admettre pour chaque valeur de n une valeur moyenne de λ et de ε .Comme l'ont suggéré LEWIS et CALVIN (36)pour les diphénylpolyènes,nous avons porté le carré de la longueur d'onde du maximum d'absorption en fonction du nombre de doubles liaisons conjuguées.On observe(courbe page suivante)effectivement une assez bonne corrélation lorsque la chaîne n'est pas trop longue(cas des aldéhydes).La relation $\lambda^2=A+Bn$ nous a conduit à attribuer à B une valeur de $2,3.10^4$ pour les aldéhydes,identique à celle calculée par FERGUSON et coll.(37).La valeur inférieure $1,6.10^4$ attribuée à B dans le cas des dinitrophénylhydrazones est en accord avec les études de BRAUDE et JONES(35b).



Corrélation entre la longueur d'onde λ du maximum d'absorption UV et le nombre n de doubles liaisons des aldéhydes polyéniques conjugués $CH_3-(CH=CH)_n-CHO$ et de leurs dinitrophénylhydrazone.

Les traitements de microquantités de X_1,X_2 et X_3 par différents agents basiques susceptibles d'éliminer le groupement sulfonyle et/ou l'hydroxyle restant(s) ont permis d'observer dans le cas du traitement de X_3 par la soude dans le diméthylformamide,une valeur λ=431nm proche de la valeur 448nm(38)du dérivé du rétinal tout trans;il était également possible d'avoir un isomère du rétinal tout trans dont le maximum est un peu inférieur.Cet essai réitéré sur une quantité plus conséquente n'a pas permis d'isoler un quelconque dérivé du rétinal(voir partie expérimentale).

La réitération du traitement acide,dans différentes conditions,des fractions A_1,A_2 et A_3 a montré qu'aucun des composés obtenus ne comportait de fonction aldéhyde ou alcool.Leur évolution lors de la réaction (suivie par chromatographie sur couche mince)semblable pour les trois composés,peut faire songer à une transacétalisation du type de celle rencontrée dans la voie B.

Dans un but de vérification,le résultat de la condensation de la β-ionylsulfone 5 sur l'époxyde 21 a été

acétylé in situ;le mélange complexe obtenu(sept produits)traité en milieu acide puis dans des conditions éliminantes n'a pas donné plus de résultats que les expériences précédentes.La réitération de la condensation à -15° suivie par l'hydrolyse classique du mélange a permis de séparer trois fractions B_1,B_2 et B_3.Les fractions extrêmes s'identifient respectivement à A_1 et A_2 précédemment obtenus;la fraction B_2 intermédiaire est un mélange qui n'a pu être purifié.On note l'absence du produit A_3 isolé dans la condensation à 25°.

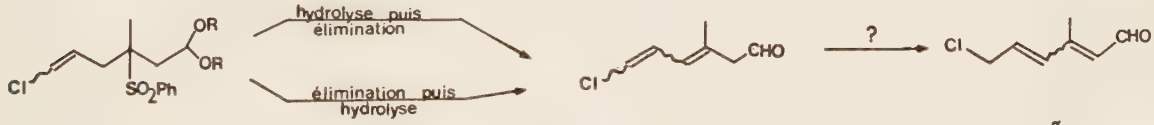
L'ouverture de l'époxyde 21 par l'anion de 5 pour donner 22 a donc échoué.Cependant si l'ouverture de l'époxyde n'est pas viable dans ces conditions,on peut supposer qu'elle serait possible en milieu basique;on connaît en effet quelques exemples qui conduisent à l'alcool allylique correspondant(39,40).On aurait de cette manière accès à l'alcool allylique primaire 16c$_{OH}$ but de la transposition de 15 décrite dans la voie B.

IV Voie D

Puisqu'il n'était pas possible d'alkyler les anions de la sulfone 1 par les halo-3phénylsulfonyl-1 propènes 7X ,nous avons supposé que la substitution du groupement phénylsulfonyle de 7X par un chlore ne devait pas se heurter à la réaction de transmétallation observée dans la voie A.L'isomérisation ultérieure du chlore vinylique en chlore allylique ne pouvait être étudiée que sur le substrat lui-même.

L'alkylation de la sulfone 1 par un mélange cis-trans de dichloro-1,3 propène 23 permet effectivement d'isoler les composés de condensation 24 avec des rendements pratiquement quantitatifs.Il n'a pas été possible d'en faire la sulfone 13 ou 16Σ correspondante par addition du sulfinate en présence d'un équivalent d'iodure cuivreux ou de chlorure de palladium(II) dans les conditions utilisées pour transformer un chlorure vinylique en l'acétate correspondant(41).

L'isomérisation de la double liaison à ce stade semblait assez peu favorisée;par contre la libération de la fonction aldéhyde ,suivie ou précédée de l'élimination du groupement phénylsulfonyle,pouvait nous faire supposer une stabilisation de la molécule sous sa forme conjuguée 26$^{\alpha}$



24 26 26$^{\alpha}$

On sait qu'une isomérisation est dans certains cas possible :KURTZ(42)transforme ainsi le nitrile de l'acide chloro-3méthyl-3 butèn-3oïque en son isomère conjugué par distillation en présence d'un mélange phénol-phénate de sodium:

L'élimination du groupement sulfonyle des composés 24 est facilement accomplie par la soude pulvérulente dans le diméthylacétamide à 0°,conditions qui semblent très appropriées dans le cas des sulfones tertiaires(11);la potasse sèche dans le diméthyl-sulfoxyde semble avoir les mêmes propriétés.On constate expérimentalement(étude faite sur le composé 24c)que l'élimination est plus rapide sur un des isomères (24Z

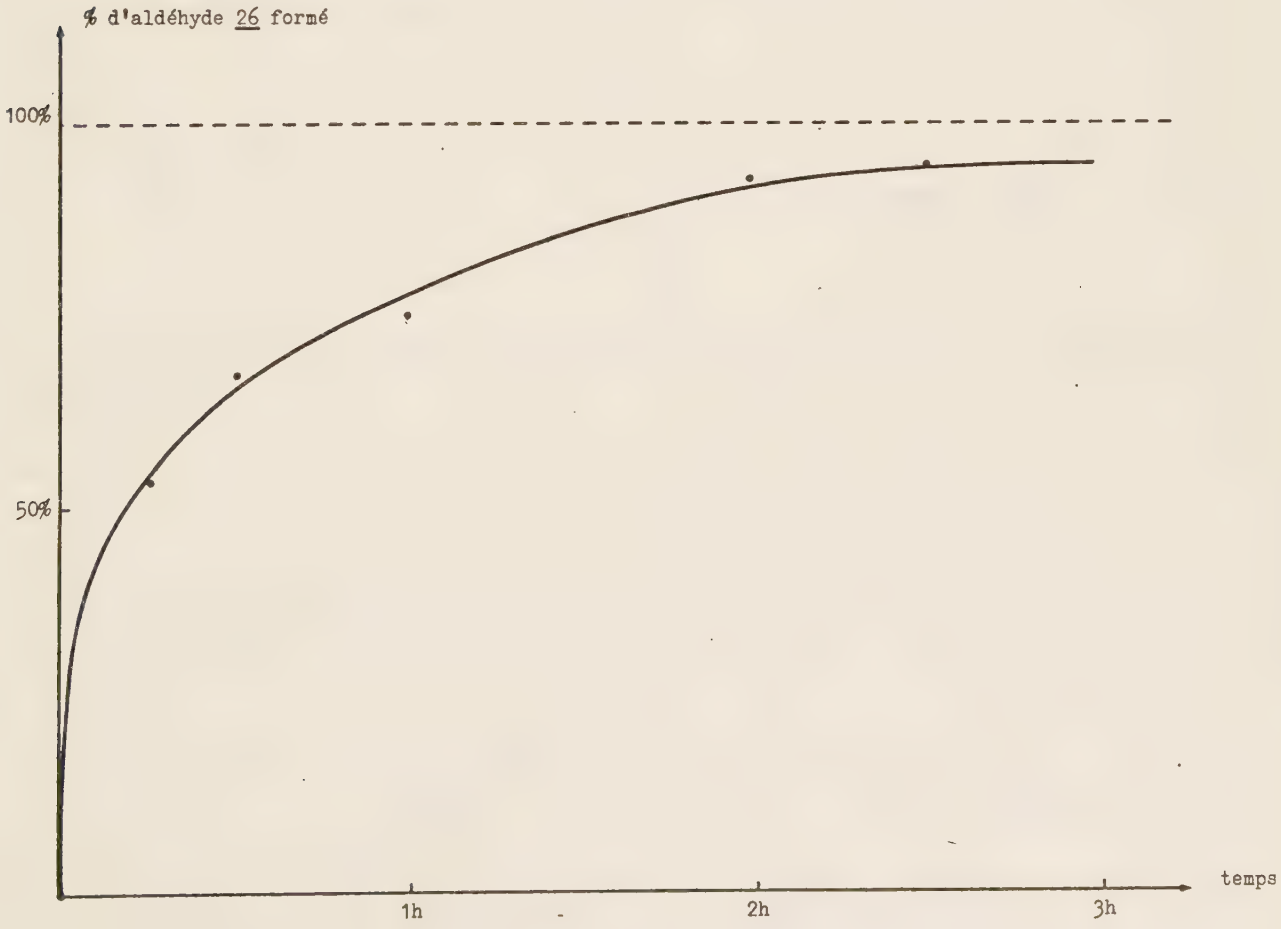
et 24E).En effet le spectre de résonance magnétique nucléaire du résultat du traitement basique de 24c (avant distillation)montre la présence d'un seul signal(la sulfone 24c en présente deux)correspondant au groupement méthyle de la sulfone de départ.D'une façon tout a fait pragmatique ,la comparaison des proportions cis-trans du dichloropropène de départ(57:43)et de l'intensité des signaux du méthyle dans les composés 24Z et 24E nous incite à attribuer la structure 24E au composé n'ayant pas réagi totalement dans le traitement basique de la sulfone 24c.Cela supposerait donc que l'élimination est favorisée pour l'isomère 24Z.

Cette observation doit être prise avec beaucoup de réserves.Rien ne permet d'affirmer que dans le composé 24,les proportions Z/E soient les mêmes que dans le dichloropropène de départ;les méthodes d'analyse ne nous permettent pas de doser précisément le mélange et l'utilisation d'un chlorure de départ stéréochimiquement pur s'impose pour pouvoir formuler une hypothèse raisonnable.On sait toutefois que le dichloropropène cis réagit plus vite dans les processus SN_2 que son isomère trans(43),la différence étant expliquée par les auteurs par le terme entropique de la réaction.

L'élimination conduit ainsi aux acétals diéniques 25 d'odeur agréable mais très fragiles.L'absorption ultraviolette à 245nm est en accord avec la valeur 244nm calculée d'après les règles de Woodward(44).

La dinitrophénylhydrazone ne donne aucun renseignement concernant la conjugaison possible du dérivé obtenu;le traitement semble trop vigoureux pour un composé aussi fragile.

L'hydrolyse de la fonction acétal du composé 25c s'est révélée difficile.Les conditions généralement utilisées laisse le dioxolane inchangé.L'étude cinétique de la formolyse du dioxolane a montré que le

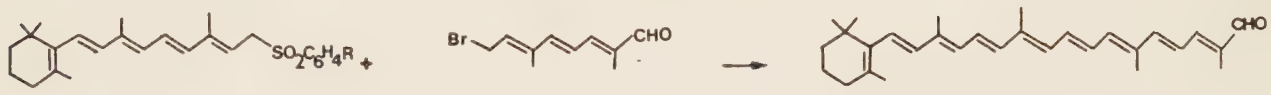


– Cinétique de la formolyse de l'acétal diénique 25c à 25° –
(suivie par RMN)

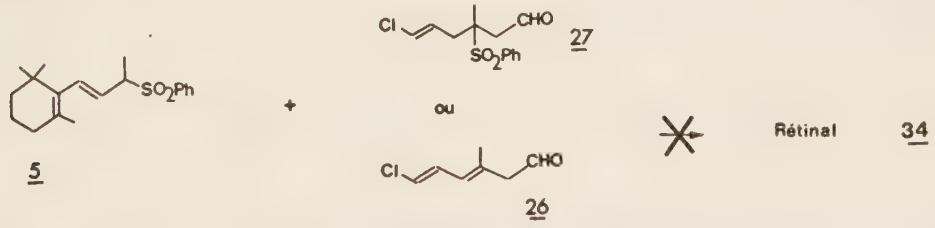
déblocage de l'aldéhyde était pratiquement quantitatif après 2h30 à 25°;un temps de contact prolongé dégrade l'aldéhyde obtenu.L'absorption ultraviolette de l'aldéhyde,identique à celle de l'acétal précurseur nous a conduit à lui attribuer la structure non conjuguée 26;l'absorption de sa semi-carbazone à la même valeur nous amène à rejeter l'hypothèse d'une conjugaison totale qui augmenterait d'au moins 20nm les valeurs observées pour l'aldéhyde et son dérivé.

L'isomérisation est effectuée dans des conditions proches de celles utilisées par KURTZ(phénate de sodium dans le méthanol).L'apparition d'un maximum à 270nm(proche de la valeur théorique 275nm)prouve la présence de l'aldéhyde diénique conjugué 26$^{\alpha}$ dans le mélange en résultant.Toutefois,la présence de produits lourds ne permet pas d'utiliser cette technique à des fins préparatives.

La même technique appliquée à l'aldéhyde sulfoné 27,obtenu par formolyse de 24,ne favorise pas plus la formation du produit conjugué.Il est raisonnable d'admettre que l'isomère 26$^{\alpha}$,très réactif,doit être assez peu stable;le générer,par isomérisation basique de 26,en présence de l'anion de la β-ionylsulfone 5 pouvait déplacer l'équilibre entre les deux formes tautomères.FISCHLI et MAYER(45a)condensent la rétinylsulfone sur un aldéhyde triénique conjugué ω-bromé en présence d'éthylate de sodium en excès dans le diméthylformamide;ils obtiennent ainsi avec un rendement de 66% le β-Apo-8'carotinal:



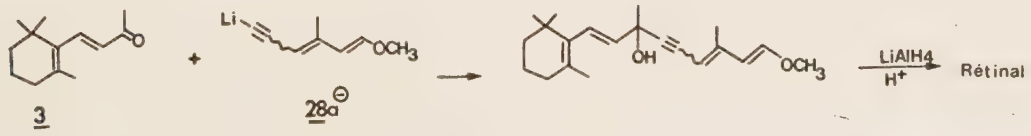
Le traitement dans leurs conditions des deux fragments 5 et 26 n'a permis de récupérer que la sulfone de départ,l'aldéhyde 26 s'étant polymérisé.Le même phénomène a été observé en substituant la sulfone aldéhyde 27 à 26



Un essai d'isomérisation de 26 dans les conditions catalysant la mutarotation du glucose(46,47)pourrait s'avérer fructueux.

V Voie E

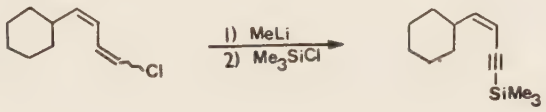
En 1965 BRANDSMA et ARENS(48)accédaient à l'aldéhyde de la vitamine A par condensation du méthoxy-1 méthyl-3 hexadièn-1,3 yne-5 28a lithié sur la β-ionone:



La condensation du propynyllithium sur l'oxo-3butyraldéhyde diméthylacétal conduit à l'alcool propargyli-

-que correspondant.Le traitement à l'amidure dans l'ammoniac de l'alcool bloqué fournit 90% du diényne 28a:

La déchlorhydratation de chlorures vinyliques peut être effectuée par trois types de bases(49):les bases oxygénées,les organométalliques et les amidures alcalins.Les premières fournissent fréquemment des réactions secondaires;les organolithiens semblent promouvoir efficacement l'élimination.COREY transforme ainsi le chloro-1cyclohexyl-4 butadiène-1,2(Z) en ényne avec 70% de rendement(50):



Toutefois l'énorme excès de base utilisé(7 équivalents)nous a fait préférer dans un premier temps l'amidure.C'est par cette technique que DOUKAS et WOLFE transformaient les isomères du (naphtyl-1)-3chloro-1 propène-1 en (naphtyl-1)-3propyne-1;ils signalent un rendement supérieur lorsqu'ils partent du dérivé cis ce qui s'explique par une trans élimination préférée.

Le traitement du chlorodiène acétal 25a par quatre équivalents d'amidure de potassium au reflux de l'ammoniac permet d'isoler 73% du diényne 28a obtenu par BRANDSMA et ARENS.Le diényne est également directement obtenu à partir de la sulfone 24a par le même traitement avec un rendement de 71% basé sur 1a(l'intermédiaire n'a pas été isolé).

Nous constatons comme les auteurs la stéréochimie E de la liaison double disubstituée.Celle-ci est vraisemblablement due à l'existence d'un état de transition plus stable que l'autre dans le mécanisme de trans-élimination:

Par contre, si nous obtenons aussi un mélange des isomères Z et E de la liaison C_3-C_4 les pourcentages sont en faveur du composé Z.L'isomère Δ-3E constitue 60% du mélange 28aZ et 28aE obtenu par BRANDSMA et ARENS alors qu'il ne représente que 20 à 35% dans notre cas selon que l'on traite la sulfone acétal 24 ou le diène acétal 25.

La formation d'un dérivé caractéristique de 28a(dinitrophénylhydrazone)n'a pas été possible.Ce phénomène peut paraître étonnant;notons toutefois que l'aldéhyde correspondant est vinylogue d'un aldéhyde β-acétylénique.M.H.DURAND(52)constate dans son étude des acétals β-acétyléniques que les aldéhydes donnent des dérivés ne cristallisant pas;ARENS ne signale d'ailleurs aucun essai de ce genre.

Nous espérions,en traitant le chloroacétal 25 par une base moins vigoureuse,nous arrêter au stade de l'acétal 31.Les carbones hybridés sp_2 plus électronégatifs que les carbones sp_3 sont en effet susceptibles d'accepter plus facilement une charge négative(mais moins facilement une charge positive)que leurs homologues saturés(49);nous espérions donc nous limiter à la déchlorhydratation.

Le traitement du diméthylacétal 25a par un équivalent de triton B dans le benzène,conditions préconisées par GORGUES(53)pour la déhydrohalogénation,conduit à un mélange de composés(4 pics par chromatographie) dans lequel ne figure pas le diényne 28a.La présence des bandes alcyne terminal,alcyne disubstitué et allène nous fait penser que les trois isomères de position 31a,$31\overset{\alpha}{a}$ et $31\overset{\beta}{a}$ sont présents dans ce mélange.

Le traitement de 25a par la soude dans le diméthylacétamide à 0° évite la formation d'allène;l'analyse du mélange des trois produits obtenus indique la présence majoritaire(55% du mélange)de l'ényne $31\overset{\alpha}{a}$.Le

reste contient des proportions sensiblement égales de l'ényne acétal isomère 31a et du diényne 28a.*
Le traitement de la même sulfone par seulement deux équivalents d'amidure de potassium dans l'ammoniac ne modifie que les proportions observées dans l'essai précédent:on isole 82% d'un mélange de diényne 28a (60%) et des énynes acétals $31a^{\alpha}$(30%) et 31a(10%).
La nature de l'acétal a une importance:le dioxolane 25c donne effectivement beaucoup moins d'élimination en diényne,celle-ci étant défavorisée par l'ouverture du cycle;on isole avec un rendement considérablement plus faible(42%) 35% seulement du composé 32 résultant de l'hydrolyse isomérisante du diényne 28d lors de l'extraction.L'absorption ultraviolette observée à 264nm ainsi que l'allure du spectre infra-rouge sont en bon accord avec la structure proposée(voir partie expérimentale).Aucune trace de l'alcool précurseur 28d n'a été décelée.Le reste du mélange(65%)est constitué de l'ényne $31c^{\alpha}$ et de l'allène isomère $31c^{\beta}$.
L'amidure de sodium moins violent permet d'augmenter le rendement de cette réaction(70%):la proportion d'aldéhyde 32 a diminué de moitié et celle du mélange $31c^{\alpha}$ et $31c^{\beta}$ a augmenté d'autant.
Les résultats de ces différentes expériences sont consignés dans le tableau ci-dessous:

Substrat	Base	Nombre d'équivalents	Solvant (t°C)	Temps	Composition du mélange obtenu: 28(a) ou 32(c)	31	31^{α}	31^{β}	Rendement % au produit mis en œuvre (conversion)
25a	Triton B	1	benzène (60°)	1h	0	mélange (proportions non évaluées)			70% (70)
	NaOH (poudre)	3,2	DMA (25°)	65h	20	25	55	0	78%
	KNH_2	4	NH_3 (reflux)	4h	100	0	0	0	73%
	KNH_2	2	"	3h	62	7	31	0	82%
25c	KNH_2	2	"	4,5h	35	0	Mélange 65		42%
	$NaNH_2$	1,5	"	4h	16	traces	mélange 84		70% (85)

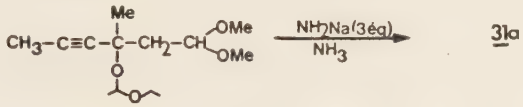
- Résultats des traitements basiques (déchlorhydratation) de 25 -

D'après les arguments théoriques avancés ci-dessus et la formation majoritaire des acétals insaturés,il est raisonnable d'admettre que la déchlorhydratation constitue la première étape du traitement basique.
On pourrait s'étonner du fait que,même en utilisant un défaut de base(le passage de 25 au diényne 28 né-

* Le traitement au réactif dinitrophénylhydrazine permet en attribuant au composé obtenu la structure d'un dérivé totalement conjugué de l'aldéhyde 32 d'étayer cette hypothèse .

-cessite trois équivalents),on observe une proportion non négligeable de diényne;ce phénomène s'explique par la présence de la base oxygénée formée in situ par ouverture de l'acétal.Nous n'avons pas réussi jusqu'ici à obtenir la déchlorhydratation sans évolution ultérieure•(élimination ou isomérisation)de l'ényne formée.L'élimination en diényne se produit apparemment sur l'acétylure et n'est totale que lorsque la

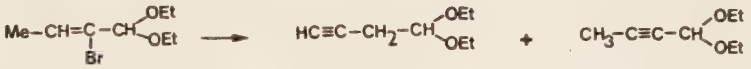
base est présente en excès stabilisant ainsi la triple liaison en bout de chaîne.L'amidure de sodium semble cependant plus lent à promouvoir cette élimination.Ainsi ARENS(48)traitant l'alcool α-acétylénique bloqué par trois équivalents(excès)d'amidure de sodium isole l'ényne acétal non isomérisé(contenant toutefois un peu du diényne 28a)



La présence de 31a sous forme d'acétylure évite le déplacement du système conjugué.En substituant le potassium au sodium,il isole le diényne.

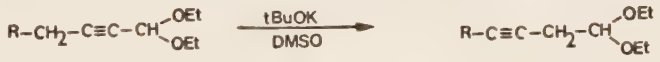
La nature de la base a une importance considérable sur l'évolution des acétyléniques:

WIEMANN et CHAPERON(54) observent 50% d'isomérisation dans la débromhydratation du bromo-2crotonaldéhyde diéthylacétal par la potasse aqueuse à chaud:



La potasse alcoolique a d'ailleurs l'effet inverse sur les alcynes-1 linéaires(55a).

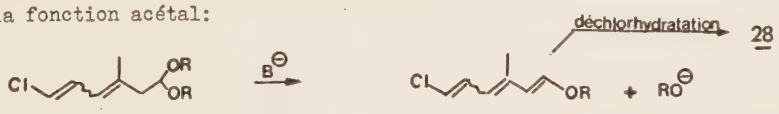
H.NORMANT et coll.(56)isomérisent les acétals α-acétyléniques en leurs isomères β par le couple tertiobutylate de potassium/diméthylsulfoxyde(R≠H):



Ils constatent en outre la formation d'ényne par perte d'une molécule d'alcool,celle-ci étant d'autant plus facile que R est petit.

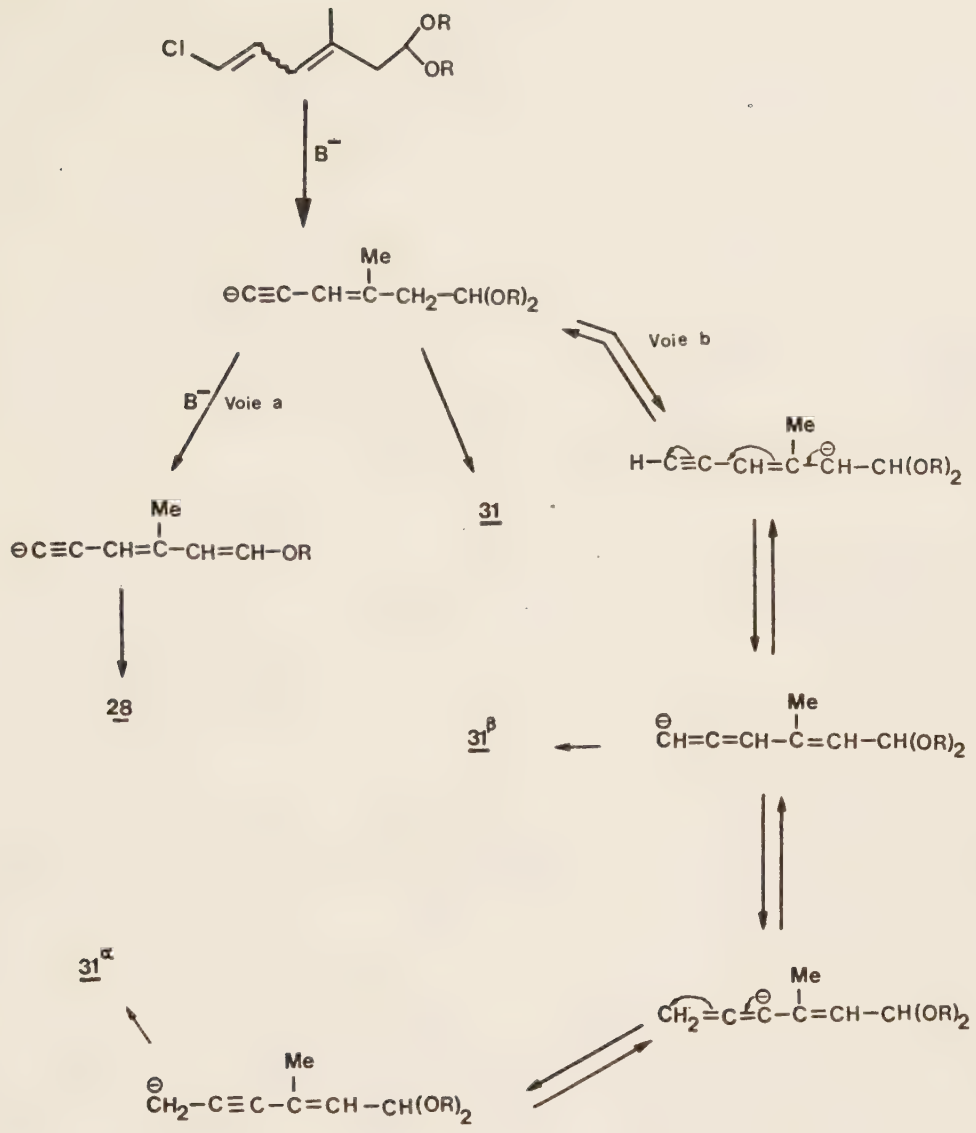
L'expérience a prouvé que les amidures déplaçaient généralement la triple liaison en bout de chaîne par formation du dérivé métallé correspondant(55b,57).

L'interprétation de nos résultats est délicate;si comme nous l'avons signalé la déchlorhydratation est le premier stade de l'évolution du chlorure vinylique 25,les résultats observés s'expliquent par l'évolution de l'ényne 31.Nous n'avons en effet jamais isolé le triène chloré resultant de l'abstraction d'un proton en α de la fonction acétal:



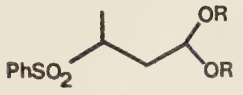
La présence,que l'on peut qualifier de déficitaire de la base(l'ouverture de l'acétal en consomme)permettant la présence de la triple liaison terminale non métallée peut être rendue responsable de l'isomérisation.Nous proposons le mécanisme un peu schématique suivant:

• Elle est possible d'après nos derniers résultats



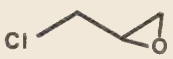
La voie b est défavorisée au profit de la voie a par un acétal non cyclique , la métallation constante de l'acétylure et l'utilisation d'amidure de potassium(l'amidure de sodium réagit moins rapidement pour former le diényne(58),sa solubilité moindre dans le milieu constituant une explication possible).
L'accès à l'acétal 31a n'a été possible que par alkylation de la sulfone 1a par le bromure de propargyle•.
Le rendement(37%)en 30a n'est pas influencé par l'ordre d'addition des réactifs.L'utilisation de deux équivalents de base l'améliore(45%)mais il se produit simultanément de l'élimination conduisant à des mélanges d'isomères.
L'élimination du groupement sulfonyle de 30a est facilement accomplie par la soude dans le diméthylacétamide;on isole(70%)un mélange de stéréoisomères dans les proportions 80/20.On attribue au majoritaire la configuration Z d'après la position du méthyle en résonance magnétique nucléaire.Dans la structure E le méthyle vinylique,situé à l'extérieur du cône d'anisotropie de la triple liaison,subit un effet paramagnétique et se trouve de ce fait déblindé par rapport au même groupement de l'isomère Z.
Il apparaît donc une certaine stéréospécificité dans l'élimination du groupement sulfonyle.Celle-ci avait déjà été observée dans l'élimination de 24a qui conduisait au diényne avec une double liaison trisubstituée majoritairement Z.

• Voir page précédente

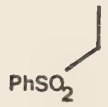


1

1'

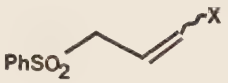


6

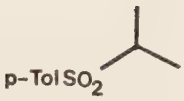


8

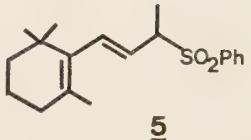
7x



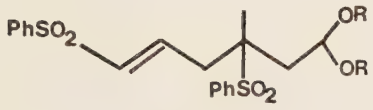
7x α



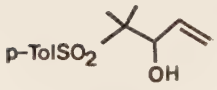
10



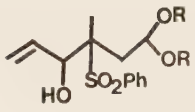
5



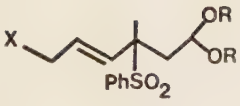
13



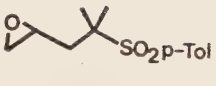
14



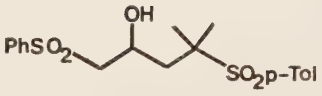
15



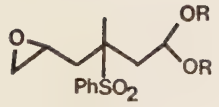
16



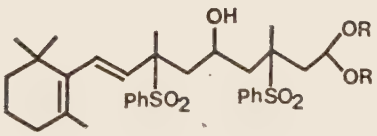
18



20

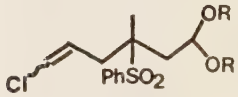


21

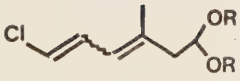


22

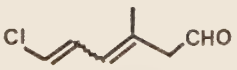
23



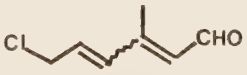
24



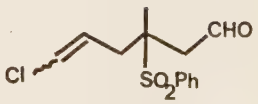
25



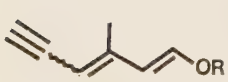
26



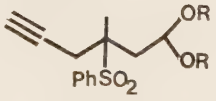
26 α



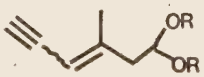
27



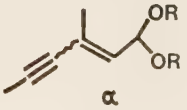
28



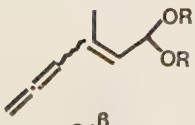
30



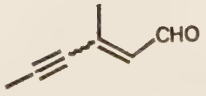
31



α 31



31 β



32

Les indices a , b , c , d se rapportent à la nature

de R:

a	$R=CH_3$
b	$R=C_2H_5$
c	$RR=CH_2-CH_2$
d	$R=CH_2CH_2OH$

L'indice X peut prendre les valeurs correspondant à la nature

du groupe en question: OH , Cl , Br , I , $Ms(OSO_2CH_3)$, $\Sigma(SO_2Ph)$.

PARTIE EXPERIMENTALE

Remarques générales

Les remarques formulées dans la partie expérimentale du chapitre I sont toujours valables.
L'éther comme le tétrahydrofuranne(THF)sont distillés sous azote sur le radical anion de la benzophénone.
L'iodure cuivreux utilisé est purifié selon des techniques décrites(62).Dans toutes les expériences l'utilisant,la vaisselle est séchée à la flamme sous vide puis remplie d'argon avant l'introduction des réactifs.
Le chlorure de thionyle($SOCl_2$)est distillé sur huile de lin.
La pyridine est distillée à pression atmosphérique sur baryte et conservée sous atmosphère inerte.

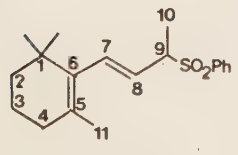
Synthèse de la β-ionylsulfone 5

1) Préparation du β-ionol 4 (59)

A 20,8g d'isopropylate d'aluminium(60)dans 250cm^3 d'isopropanol anhydre on ajoute 90g de β-ionone (0,468mole)distillée.On chauffe progressivement de telle sorte que l'acétone formée distille goutte à goutte;le volume réactionnel est maintenu constant par addition d'isopropanol frais.Après 12h un test de dinitrophénylhydrazone sur le distillat montre que la réaction est terminée.L'isopropanol est distillé sous vide et le mélange est hydrolysé par une solution ammoniacale tamponnée(ammoniaque-chlorure d'ammonium 1:1 en moles).Après extraction à l'éther,la phase organique est lavée à neutralité et séchée sur carbonate.Par distillation on isole(Eb_1=92-100°)78,4g d'huile jaune. Pour purifier l'alcool de la cétone résiduelle on ajoute au distillat 40cm^3(0,15mole)de borate de butyle et chauffe lentement sous 30mm.Le butanol distille et le vide est poussé à 1mm.On élève la température à 160° pour éliminer l'ester borique excédentaire et la β-ionone résiduelle.Après refroidissement le résidu est hydrolysé par agitation dans 300cm^3 d'eau chaude durant 15mn puis extrait à l'éther. La distillation fournit($Eb_{0,3}$=94°)58,5g de β-ionol(65%)sous forme d'huile pratiquement incolore.

2) β-ionylsulfone 5

La technique de FISCHLI et MAYER(45b)permet,à partir de 20g de β-ionol(0,103mole)et 20g de benzènesulfinate de sodium(0,122mole)d'obtenir 26,5g de 5 (80%).Après deux recristallisations à froid dans le mélange éther-pentane le point de fusion est de 52° (litt:50-51°).
Les spectres RMN,IR et masse sont identiques à ceux rapportés par les auteurs.



RMN C^{13} : 137-125ppm: 7 signaux(carbones aromatiques et éthyléniques)
carbones de la chaîne:64(C_9);34,7(C_2);33,6(C_1);32,5(C_4);28,3(C_{12}) 21,2(C_{11});19(C_3);13,9(C_{10}).

VOIE A

I Phénylsulfonyl-3 propèn-2 ol et ses dérivés 7x

1) Phénylsulfonyl-3propèn-2ol 7_{OH} (12b)

82g de benzènesulfinate de sodium(0,5mole)et 46,5g d'épichlorhydrine 6 (0,5mole)sont agités à 25° durant 2j dans 300cm^3 d'eau et 75cm^3 d'alcool.Le précipité formé est filtré,lavé à l'éther et recristallisé dans le mélange DMF-eau(1:3).On isole 60,7g(61%)de cristaux blancs F=139-140°(litt:139°).

IR(KBr) : 3485(TF),3055(m,bande fine),2900(f),1630(m),1450(m),1280(TF),1140(TF),1070(TF) 1015(F),995(m),940(F),930(m).

RMN(90MHz dans le DMSO) : 5,22ppm massif OH
voir le reste du spectre dans le tableau page suivante.

Masse : m/e=198(P);169($PhSO_2CH=CH_2$+H=100%);125(PhSO=37%);77(Ph=83%);57(C_3H_5O=71%); 51(64%);39(C_3H_3=17%)

Analyse : $C_9H_{10}O_3S$

2) Chloro-3phénylsulfonyl-1propène-1 7_{Cl}

5,5g de l'alcool précédent(27,8mmoles)et 6,3g de pentachlorure de phosphore(excès)sont intimement mélangés.Il s'ensuit une réaction très exothermique qui liquéfie le mélange;après 10mn de chauffage à 50°,on verse dans la glace,extrait à l'éther,lave à neutralité et sèche sur $MgSO_4$.Le résidu obtenu après évaporation est recristallisé dans le mélange éther-pentane;on isole 5g(85%)de cristaux blancs F=56,5° (litt(12b)=58,5°).

IR(KBr) : 3055(tf);1640(f);1410(m);1320(F);1300,1290,1280(F,bandes fines);1150(TF); 1080(m);995(tf);970(f).

RMN : voir tableau page suivante

Masse : m/e=218 et 216(P,intensité 1/3);125(PhSO=100%);77(Ph=51%);51(30%);39(C_3H_3=18%)

Analyse : $C_9H_9O_2SCl$

3) Bromo-3phénylsulfonyl-1propène-1 7_{Br}

6,77g de l'alcool 7_{OH}(34,2mmoles)sont traités à sec par 21g de PBr_3(77,5mmoles).Après le même traitement que précédemment on isole 6,35g(71%) de cristaux F=52° (litt(12b)=34-35°)

RMN : voir tableau

Masse : m/e=262 et 260(P,intensité 1/1);181(P-Br);141($PhSO_2$);125(PhSO=100%);97(24%); 77(Ph=57%);51(45%);39(C_3H_3=33%).

Analyse : $C_9H_9O_2SBr$

4) Iodo-3phénylsulfonyl-1propène-1 7_I

1,86g du chlorure 7_{Cl}(8,6mmoles)et 6g de NaI dans 50cm^3 d'acétone anhydre sont reflués 24h puis versés dans l'eau glacée.L'iodure refusant de cristalliser,il est extrait à l'éther,lavé au thiosulfate,séché et refroidi à 0°.Les cristaux verdâtres obtenus sont recristallisés à 0° dans le mélange CH_2Cl_2-pentane;on isole ainsi 2,117g(80%) de cristaux incolores F=64° (litt(12b)=67-8°).

RMN : voir tableau

Masse : m/e=308(P);181(P-I);125(PhSO=100%);97(23%);77(Ph=47%);51(34%);39(C_3H_3=25%)

Analyse : $C_9H_9O_2SI$

5) Méthanesulfonate de phénylsulfonyl-3propèn-2yle 7Ms

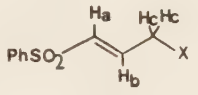
Il est préparé à partir de l'alcool correspondant selon la technique de CROSSLAND et SERVIS(61). La recristallisation dans le mélange CH_2Cl_2-pentane fournit,à partir de 9,9g de l'alcool(50mmoles), 11,25g(82%) de plaquettes blanches F=94-95° (litt(14b)=93,5-95°).

RMN(90MHz) : 3,05ppm singulet 3H (CH_3SO_2)

Masse : m/e=276(P);197(P-CH_3SO_2=72%);135(P-$PhSO_2$=52%);125(PhSO=100%);97(25%);77(Ph=90%) 57(C_3H_5O=52%);51(47%);39(C_3H_3=20%)

Analyse : $C_{10}H_{12}O_5S_2$

Tableau des déplacements chimiques dans les composés 7X



X	H_a*	H_b*	H_c**	J_{ab}	J_{bc}	J_{ac}	Ph(SO_2)
OH	6,75	7,15	4,22	15Hz	3Hz	1,5Hz	8-7,5
OSO_2CH_3	6,68	7	4,89	15Hz	3,5Hz	1,75Hz	"
Cl	6,65	7,06	4,2	15Hz	5Hz	1Hz	"
Br	6,55	7,05	4,02	14,5Hz	6,5Hz	1Hz	"
I	6,45	7,06	3,92	15Hz	8Hz	<1Hz	"

* doublet de triplet ** doublet de doublet ; déplacements chimiques donnés en ppm

II Essais de condensation de l'éthylsulfone lithiée sur les halogénures 7X

1) Stabilité de la sulfone 7Cl à la base

Le comportement de 7Cl vis-à-vis du n-butyllithium(1équivalent)a été testé à différentes températures dans le THF ou l'éther.Pour résumer,même à -100°,la sulfone est totalement décomposée en 2h.

2) Influence de la base et du solvant

L'éthylsulfone dans le solvant choisi est ajoutée à une solution de 1 équivalent de base dans le même solvant(addition inverse) ou traitée par 1 équivalent de n-BuLi(addition directe).La métallation de 8 effectuée,on ajoute la sulfone 7X dans le solvant choisi(en concentration environ 0,5M);il apparaît aussitôt une coloration rouge qui évolue vers le noir.Dans tous les cas,après 20h de réaction,on observe par CCM une suite de taches parmi lesquelles l'éthylsulfone est majoritaire.Aucune influence ni de la température,ni du temps de contact n'a été constatée dans les essais résumés

dans le tableau ci-dessous:

Nature de la base	Solvant	Sulfone 7x	Concentration de 7x	Température d'addition de 7x	Température de réaction
n-BuLi	THF	7Cl	0,165M	-65°	20°
n-BuLi	THF	7Br	0,088M	-78°	-30°
NH_2Li	DMF	7Cl	0,14M	0°	25°
HNa	DMF	7Cl	0,14M	0°	25°
n-BuLi	DMF	7Cl	0,1M	-78°	-30°

- Essais de condensation des halogénures 7x sur l'éthylsulfone (conditions) -

III Essais de condensation en présence d'iodure cuivreux

1) Condensation de l'organocuivreux de l'éthylsulfone sur le chlorure 7Cl : accès à la disulfone 9

On siphonne 600mg(3,53mmoles)d'éthylsulfone lithiée dans 20cm^3 de THF à -78° sur une suspension de 670mg de CuI(1 éq)recouvert de THF.Après 30mn d'agitation à -30° la suspension disparaît.Après une heure à cette température,on ajoute à -78° 765mg de sulfone 7Cl(3,53mmoles)dans 15cm^3 de THF et agite 20h à -35°.La séparation sur CCE du résultat permet d'isoler trois zones dans l'ordre décroissant d'élution:

- 296,5mg de l'isomère $^{\alpha}$7Cl de 7Cl(39%)identifié par comparaison avec l'authentique (41)

RMN : 8-7,4ppm massif 5H ($PhSO_2$)
6,4-5,7ppm multiplet complexe 2H(mélange cis+trans)
4,05ppm CH_2 de l'isomère trans(doublet de doublet:7 et 1Hz)
3,81ppm " " " cis(doublet à peine dédoublé:7Hz)

$PhSO_2-CH_2-CH=CH-Cl$

$^{\alpha}$7Cl

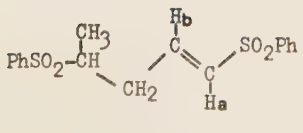
Nous avons un mélange cis-trans: 27/73

- 502mg d'éthylsulfone inchangée(84%)

- 182mg de cristaux F=111-2°(de l'éther) auquel on attribue la structure du bisphénylsulfonyl-1,4pentène-1 9 -E (15%)

IR(KBr) :3050(f-m);3000(tf);2925(tf);1630(f);1580(f);1445(F);
1315(TF);1305(TF);1280(TF);1145(TF);1080(F);975(m).

RMN(90MHz) : 7,8-7,3ppm massif 10H (sulfones)
6,87ppm doublet de triplet complexe(non équivalence des protons du méthylène) 1H_b
6,37ppm 1H_a doublet (J=15Hz :couplage trans)
3,56-2,67ppm massif 2H ($CH-SO_2$+1H du méthylène)
2,67-2,1ppm multiplet 1H(autre moitié du CH_2)
1,27ppm doublet 3H (J=7Hz)



9

Le calcul de la stéréochimie de la double liaison(63)par la méthode des incréments est en accord avec une structure trans.

RMN C^{13} : 140,5-128ppm (carbones aromatiques et éthyléniques);58,3(C tertiaire); 31,4(C secondaire);13,7(C primaire)

Masse : m/e=351(P+1);209(P-$PhSO_2$=93%);141($PhSO_2$=27%);125(PhSO=75%);77(Ph=100%); 67(C_5H_7=62%);51(35%);41(C_3H_5=32%)

Analyse : $C_{17}H_{18}O_4S$

2) Condensation de l'organocuivreux de l'éthylsulfone 8 sur le bromure 7Br

A partir de 600mg d'éthylsulfone on récupère 928mg de la disulfone 9:rendement 75%

3) Tentative de condensation de l'organocuivreux de la sufone 1b sur le bromure 7Br .

600mg de sulfone 1b(3mmoles)lithiée dans 20cm^3 de THF sont canulés à -78° sur 580mg de CuI(3,04mmoles) dans le THF.La solution jaune or du lithien se transforme en suspension verdâtre.Après 3h à -35° la solution est grise et homogène;on y ajoute à -78° 790mg de bromure(3,02mmoles)dans le THF et traite comme précédemment.On récupère 443mg d'un mélange des bromures 7Br et 7Br$^{\alpha}$(56%) et 626mg de sulfone 1b inchangée(96%).

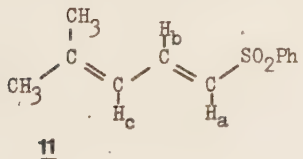
Le même essai en ajoutant 1cm^3 de HMPT aprèsl'addition du bromure ne permet d'isoler que 14% du mélange des bromures isomères et 56% de sulfone inchangée.

III Evaluation de l'influence de la substitution de la sulfone

1) Condensation de l'organocuivreux de l'isopropylp-tolylsulfone 10 sur le bromure 7Br:sulfone 11

600mg de sulfone 10(3,02mmoles)lithiée sont transvasés à -78° sur une suspension de 600mg de CuI (3,16mmoles)recouvert de THF.Après 3h d'agitation à -30° la solution,devenue homogène presque noire,est refroidie à -78° et traitée par 800mg de 7Br dans 15cm^3 de THF.On agite une nuit à -35° avant d'extraire de la manière habituelle.On isole par CCE(2 consécutives)180mg d'un solide se dégradant rapidement à l'air auquel on attribue la structure de la sulfone diénique 11 F=73-5° (Rdt:27%)

IR($CHCl_3$) : 1635(m-F);1580(f);1445(m);1305(TF);1145(TF);1070(F);980(f-m);800(m-F)



11

RMN(90MHz) : 8,1-7,1ppm massif $PhSO_2$ + H_b
6,2ppm doublet H_a (J=14Hz)
5,92ppm doublet élargi H_c (J=11Hz)
1,84ppm doublet 6H (distants de 2Hz)

Masse : m/e=222(P=30%);181(P-C_3H_5=14%);143($PhSO_2H_2$=12%);97(29%) 80(P-$PhSO_2$=100%);77(Ph=97%);51(65%);41(C_3H_5=75%) 125(PhSO=38%)

2) Essai de condensation du phénylsulfonyl-3propionaldéhyde diéthylacétal 1'b sur 7Br en présence de CuI

600mg(2,2mmoles)sont traités comme précédemment.On ne récupère après extraction que 184mg(30%) de sulfone de départ.

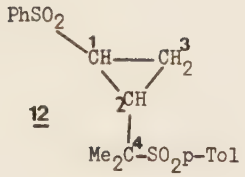
IV Influence de la nature du groupe partant de 7x

1) Condensation de l'isopropylp-tolylsulfone 10 sur le mésylate 7Ms : accès à 12

A 600mg de sulfone 10(3,02mmoles)lithiée dans 20cm^3 de THF,on ajoute à -30° 850mg de 7Ms (3,08mmoles) dans le THF et agite 20h à cette température.On isole ainsi(CCE)370mg de sulfone 10 inchangée (61,5%)et 320mg d'un composé cristallisé qui,après recristallisation dans le mélange CH_2Cl_2-pentane,a l'aspect d'un solide blanc F=156-7°(décomposition);il répond à la formule 12

IR(KBr) : 3030(tf);1450(f);1390(tf);1320(TF);1290(F);1150(TF);1125(m);1075(m).

RMN(90MHz) : 8-7,1ppm massif 9H ($PhSO_2$ + p-$TolSO_2$)
2,45ppm singulet 3H (méthyl du p-tolyl)
2,4-0,9ppm multiplet 4H
1,11 et 1ppm deux singulets intégrant chacun pour 3H



12

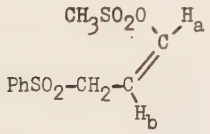
RMN C^{13} : 144,9 et 139,6(carbones aromatiques porteurs de SO_2);133 à 127(autres carbones aromatiques);61(C_4);36,3(C_1);23,9(C_2) 21,7 et 21,3(méthyles);18,2(méthyle sur le cycle);10,2(C_3)

Masse : m/e=378(P);223(P-p$TolSO_2$=40%);125(PhSO=29%);91(MeC_6H_4=20%); 81(P-$PhSO_2$H-p$TolSO_2$=100%);77(Ph=26%).

Analyse : $C_{19}H_{22}O_4S_2$

2) Condensation de l'organocuivreux de l'isopropylp-tolylsulfone 10 sur le mésylate 7Ms

La même expérience sur 600mg de 10 est réitérée en présence de CuI(580mg).On récupère 404mg de sulfone 10 inchangée(60%)et 480mg du mésylate isomère 7^{α}_{Ms}(56%)uniquement caractérisé par son spectre RMN :



8-7,5ppm massif 5H
6,8ppm doublet de triplet H_a
5,1ppm multiplet H_b
3,98ppm doublet élargi 2H (J=8Hz)

V Essai d'utilisation d'un cuprate mixte (19)

1) Préparation du phénylthiolate de lithium

11,8g de thiophénol distillé(0,107mole)dans 35cm^3 de THF sont traités à -30° par un équivalent de n-BuLi.La solution 0,943M est conservée sous argon.

2) Condensation de l'hétérocuprate de la sulfone 10 sur le bromure 7Br

A 580mg de CuI(3,05mmoles)recouvert de THF,on ajoute à 25° 3,25cm^3 de la solution précédente de PhSLi.La solution jaune-clair est refroidie 5mn plus tard à -78° et on y introduit le lithien de 600mg de sulfone 10(3,02mmoles):la solution blanchit.Après une heure à la même température,on ajoute 800mg de 7Br (3,07mmoles) dans 20cm^3 de THF.La solution devenue jaune-vert est maintenue 1h à -78°,puis,comme aucune évolution n'est constatée(CCM)réchauffée à -35°.Après 12h à cette température on constate par CCM une série de produits nouveaux sans aucun majoritaire.

VOIE B

I Essai témoin : condensation de l'isopropylp-tolylsulfone sur l'acroléine ; obtention de 14

1) Condensation du lithien de 10 dans le THF

600mg de sulfone 10(3,02mmoles)dans 20cm^3 de THF sont lithiés dans les conditions habituelles;on ajoute ensuite à -50° 190mg d'acroléine dans 5cm^3 de THF.Après une nuit à -30°,le résultat est séparé(CCE)en deux produits migrant moins que la sulfone de départ laquelle a totalement disparu.

- zone supérieure: 213mg d'alcool allylique résultant de la condensation-1,2(28%) dont les caractéristiques sont décrites au paragraphe suivant.

- zone inférieure: 239mg d'un produit solide fondant sur 30° et présentant en IR une bande alcool et une faible bande carbonyle(saturé).Le spectre RMN montre essentiellement les massifs caractéristiques de la sulfone 10 avec de petits signaux d'intensité relative très faible.Malgré les purifications(CCE)répétées,ce composé donne toujours plusieurs taches en CCM.Il est vraisemblable qu'il s'agit d'un produit de polycondensation.

2) Condensation du lithien de 10 dans l'éther

La même expérience est réitérée dans l'éther.On isole cette fois un seul produit migrant comme la zone supérieure de l'essai précédent:récupéré 609mg(80%)d'alcool allylique 14

IR :3490(F);2980(f-m);2940(f);2880(tf);1590(m);1460(m);1280(TF);1130(TF);1075(F);995 et 930(m)

RMN : 7,53ppm 4H système A_2B_2 (J=8Hz)
6-5ppm multiplet complexe 3H
4,47ppm doublet massif CH-OH (J=6Hz)
3,88ppm massif 1H disparaissant par D_2O
2,43ppm singulet 3H
1,35 et 1,13ppm deux singulets intégrant pour 6H

Masse : m/e=254(P);198(P-C_3H_4O);157(pTolSO$_2H_2$);139(pTolSO);99(P-pTolSO$_2$);92(toluène); 84(P-PhSO$_2$-CH_3);43(C_3H_7=pic de base).

3) Condensation du cuivreux de 10 dans le THF

600mg d'isopropylp-tolylsulfone lithiée dans 20cm^3 de THF sont siphonnés à -40° sur une suspension de 590mg de CuI(1 éq)dans le THF.Après 1h30 à -35°,on ajoute 215microlitres d'acroléine(3,3mmoles) On agite 12h à -30° avant d'extraire.On ne récupère après cristallisation que 390mg(65%) de 10.

II Condensation des sulfones acétals 1 sur l'acroléine:acétals de l'hydroxy-4méthyl-3phenylsulfonyl-3 hexèn-5al 15

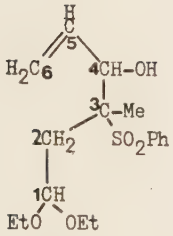
1) Diéthyl acétal 15b

4,29g de sulfone 1b lithiée(15mmoles)dans 75cm^3 d'éther anhydre sont traités à -50° par 1cm^3

d'acroléine(15,5mmoles).L'agitation est poursuivie 12h à -30° avant hydrolyse.Une purification sur colonne de silice(100g,CH_2Cl_2)permet de récupérer 3,9g d'alcool pur en CCM(76%).

IR : 3490(F);3060(f);2970(F);2920(F);2880(F);1580(tf);1445(m);1375(m-F);1290(TF);1130(TF); 1060(TF);1000(F);930(m).

RMN(90MHz) : 8-7,4ppm massif 5H
6,45-5,8ppm H_5 massif très étalé (deux diastéréoisomères)
5,35ppm centre d'un massif 2H (en 6)
4,87 et 5,05ppm 2triplets(5Hz)totalisant 1H(en 1) 4,55ppm massif 1H (CHOH)
4,06ppm doublet(4Hz)disparaissant par D_2O
3,58ppm multiplet 4H (CH_2 de l'acétal)
2,36-1,58ppm multiplet complexe 2H (en 2)
1,42 et 1,29ppm 2singulets totalisant 3H(méthyle en 3)
1,2ppm triplet 6H (J=7Hz)



15b

RMN C^{13} : carbones aromatiques:136(C_1);133(C_4);130(C_3+C_5);128(C_2+C_6)
carbones de la chaîne:135,134(C_5);117deux pics(C_6);99,8(C_1);73,7et72,8(C4); 68deux pics(C_3);51,8deux pics(méthylènes acétal);36,6 et 34,9(C_2);18,3et16,5(méthyle C_3);15,2(méthyles acétal)

Masse : m/e=313(P-C_2H_5);295(P-C_2H_5-H_2O);240(P-$C_5H_{10}O_2$=25%);155(P-$PhSO_2$-EtOH=45%);109(68%) 99(P-$PhSO_2$-$C_5H_{10}O_2$=100%);81(58%)

2) Dioxolane-1,3 15c

A partir de 10,24g de sulfone 1c on isole 10,98g de produit pur(88%).

IR : 3490(F);3060(f);2980(m);2935(m);2890(F);1445(F,bande fine);1285(TF);1130(TF);1070(F) 1035(F);995(m-F);940(m-F);760(m);730(F);690(F).

RMN(90MHz) : 8,1-7,3ppm massif 5H
6,55-5,7ppm proton vinylique H_5 très étalé
5,3ppm massif 3H (CH_2 vinylique et H_1)
4,52ppm triplet apparent 1H,modifié par D_2O (CH-OH)
4,1-3,44ppm massif 4H (dioxolane)
3,2ppm massif très aplati disparaît par D_2O
2ppm multiplet étalé complexe 2H (en 2)
1,47ppm et 1,29ppm 3H en deux singulets

Masse : composé à très forte tension de vapeur;ne donne aucun renseignement.

Analyse : $C_{15}H_{20}O_5S$

3) Diméthyl acétal 15a

La condensation sur l'acroléine est effectuée comme ci-dessus.La purification sur colonne de silice entraine l'évolution de l'alcool 15a en un mélange d'isoméres de 17a(constaté seulement par CCM).

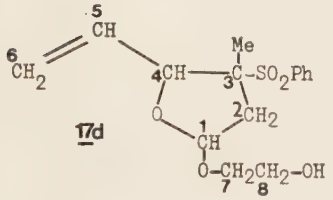
III Evolution des acétals 15:cyclisation en alcoxy-4méthyl-3phénylsulfonyl-3vinyl-2 tétrahyrofuranne 17

1) Evolution de l'acétal cyclique 15c

12h après son isolement,l'acétal 15c,intialement unique,laisse apparaître en CCM un nouveau composé migrant moins que lui.Une séparation montre la présence de 19% d'un produit également hydroxylé.La transformation est totale en 4 à 5 j.On attribue au produit apparu la structure 17d.

IR($CHCl_3$) : 3595(f);3490(m);3060(f);3020(m-F);2930(m);1445(F,bande fine);1310(TF);1145(TF); 1100(m);1075(F);1030(F);1000(F);935(m-F);2880(m) .

RMN(90MHz) : 8,1-7,3ppm massif 5H
6-4,85ppm massif 5H où l'on distingue le début du signal caractérisant un proton vinylique(3H vinyliques,2H vicinaux d'oxygène)
3,69ppm singulet large 4H (CH_2-O)
3ppm multiplet étalé (moitié du groupe méthylène en β de la sulfone)
2,53ppm singulet 1H;disparaît par D_2O
2ppm multiplet étalé 1H(autre proton du méthylène en β de la sulfone)
1,43 et 1,29ppm 2singulets totalisant 3H



17d

RMN C^{13} : carbones aromatiques:135(C_1);131(C_4);129(C_3+C_5); 128(C_2+C_6)
autres carbones:133(C_5);118(C_6);103et101(C_1);81,7 et 78(C_4);69,6deux pics(C_3);69,3et61,4(C_7,C_8) 43,2et41,9(C_2);18,5(méthyle)

Masse : m/e=312(P);284(P-C_2H_4);170(P-$PhSO_2H$);109(P-$PhSO_2H$-$C_2H_5O_2$=100%)
Les coupures sont analogues à celles de 17b

2) Evolution du diéthylacétal 15b:cyclisation en 17b par l'acide p-toluènesulfonique dans l'acétone

1,29g de la sulfone 15b dans 50cm^3 d'acétone anhydre sont traités sous N_2 par quelques mg d'acide paratoluènesulfonique.Au bout de 12h d'agitation à 25° le produit de départ a totalement disparu.La solution orangée est évaporée et le résidu chromatographié.On isole dans l'ordre décroissant d'élution deux composés A et B migrant plus que la sulfone initiale et qui se révèlent avoir une structure cyclique 17b.

A : 369mg(33%)d'un solide recristallisé dans éther-pentane F=60°

IR(KBr) : 3070(tf);2980(m);2925(m);1580(tf);1450(m-F);1300(TF);1140(TF);1100(F) 1070(F);1045(F);1000(F,doublet);975(m-F);935(m-F);915(m);720(F);690(F)

RMN(90MHz) : 8,2-7,4ppm massif 5H
6-5,5ppm un proton vinylique
5,5-4,9ppm massif 4H (H en 6,4 et 1)
4-3,22ppm multiplet 2H (CH_2 éthoxy)
3,01ppm partie de système AMX (1H du méthylène en 2)
1,87ppm " " " "
1,44ppm singulet 3H (méthyle en 3)
1,15ppm triplet 3H

RMN C^{13} : carbones aromatiques:134,1(C_1);133,5(C_4);129,5(C_3+C_5);128,6(C_2+C_6)
autres: 117,5(C_6);102,5(C_5);81,53(C_1);70(C_3);63,2(C_7);42(C_2);18,8(CH_3 en 3);15(C_8)

Masse : m/e=296(P);251(P-C_2H_5O);240(P-C_2H_5-C_2H_3=14%);155(P-$PhSO_2$=49%);109(P-$PhSO_2H$-C_2H_5O=70%);99(100%);81(=89%)

CPV(NPGS 5%,220° 1bar) : un pic unique

Analyse : $C_{15}H_{20}O_4S$

B : 476mg(42,5%)d'un liquide

IR : 3060(f);2980(m);2925(m);1640(tf);1580(tf);1445(F);1300(TF);1140(TF);1100(F) 1075(F);1040(F);990(F);924(m);755(F);730(F);690(F)

RMN(90MHz) : 8,1-7,4ppm massif 5H
6,8-6,1ppm 1H en 5
5,7-4,9ppm massif 3H (H en 6 et 1)
4,4ppm centre d'un multiplet H_4
4,1-3,2ppm multiplet 2H (en 7)
2,9pppm centre d'un multiplet $1H_2$

1,8ppm autre proton du CH_2 en 2
1,58 et 1,51ppm deux singulets 3H
1,21 et 1,16ppm deux triplets 3H

RMN C^{13} : 135-125(carbones aromatiques);118et117,8(C_6);102,5et101,5(C_5);85et85,6 (C_1);71,7et70(C_3);63,8et63,4(C_7);43et40,4(C_2);23,6et21,2(méthyle en 3) 15,2(C_8)

Masse : mêmes coupures que A ; m/e=296;251;240(16%);155(29%);109(43%);99(100%); 81(75%)

CPV mêmes conditions que pour A : 2 pics 65/35 le premier ayant le même temps de rétention que A

Analyse : $C_{15}H_{20}O_4S$

3) Evolution du diméthylacétal 15a

La purification sur colonne de l'alcool 15a permet d'isoler un composé pur(CCM).Cependant,une fois purifié,il évolue même à 0° en donnant deux autres produits(CCM).Il est raisonnable de leur attribuer la structure 17a.

IV Essais de transposition de 15 en 16

1) Traitement $PhSO_2Na$-AcOH de 15b en vue de l'obtention de 16bΣ (9a)

342mg de sulfone 15b(1mmole)dans 10cm^3 d'acide acétique anhydre sont agités à 15° en présence de 330mg de benzènesulfinate de sodium(2mmoles)durant 12h.L'extraction suivie d'une CCE(deux élutions)fournit deux nouveaux composés A(36%) et B(47%) qui ont la structure 17b.Leurs spectres sont identiques à ceux décrits ci-dessus.

2) Traitement $PhSO_2Na$-HCOOH de 15b (27)

La même expérience conduite à 10° dans l'acide formique donne une succession de taches en CCM.

3) Essai d'obtention des halo-6 méthyl-3 phénylsulfonyl-3 hexèn-4al diéthylacétal 16bCl et 16bBr

3a- Traitement de 15b par $SOCl_2$ dans l'éther (28,30)

A 342mg de 15b(1mmole)dans 10cm^3 d'éther anhydre,on ajoute à -15° 75microlitres de $SOCl_2$ distillé(1,06mmoles).On agite 1h à 20° avant de verser la solution dans le bicarbonate aqueux. Par CCE on isole trois composés:les deux migrant le plus s'identifient aux isomères A(103mg =35%)et B(82mg=28%)de 17b précédemment obtenus;le troisième(83mg),dont le spectre IR est identique à ceux de A et B et le spectre RMN très voisin,pourrait avoir une structure analogue.

3b- Traitement de 15b par PBr_3-Pyridine-éther (9a)

342mg de 15b dans 5cm^3 d'éther et 5microlitres de pyridine sont traités sous N_2 à -35° par une solution de 90mg de PBr_3(1mmole)dans 5cm^3 d'éther.On agite 30mn à -35° puis 3h à 0° avant d'extraire.Le mélange,analysé seulement par CCM,montre la présence des deux seuls produits A et B isomères de 17b.

4) Traitement du résultat de l'isomérisation spontanée de 15c

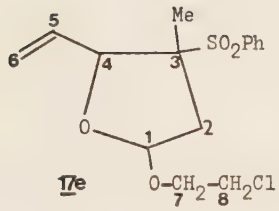
Les essais effectués sur ce que nous supposions être l'alcool allylique primaire 16c$_{OH}$ n'ont naturellement pas donné la structure attendue;les résultats ont été interprétés a posteriori.Nous avons essayé les techniques suivantes:

* PPh_3-CCl_4 (64)

2mmoles d'alcool dans 4cm^3 de CCl_4 sont agités 3j avec 524mg de PPh_3 avant qu'un précipité de Ph_3PO n'apparaisse.On isole en CCE deux fractions(84 et 93mg)ne présentant plus de bandes alcool. La RMN de chacune d'entre elles fait songer à deux isomères du chlorure 17e:la répartition des protons au-delà de 4ppm est analogue à celle des isomères A et B

fraction supérieure : 8,1-7,3ppm 5H
(CCE) 6-4,9ppm massif 5H (H_6,H_5,H_4 et H_1)
3,6ppm massif étalé 4H (C_7 et C_8)
2,9 et 2,1ppm deux multiplets (CH_2 en 2:partie AB de ABX)
1,43 et 1,28ppm deux singulets 3H

fraction inférieure : 8,1-7,3ppm 5H
(CCE) 6,4ppm multiplet 1H (H_5)
5,7-5ppm massif 3H (H_6 et H_1)
4,5ppm doublet grossier H_4
3 et 1,8ppm deux multiplets (méthylène en 2)
1,59ppm singulet 3H



17e

* PPh_3-Nbromosuccinimide-THF (65)

L'alcool n'a pas évolué après 2jours à 25°.

* MeLi-LiCl-chlorure de tosyle (66)

2mmoles d'alcool dans 1cm^3 d'éther et 0,5cm^3 de HMPT sont traitées à 25° par un équivalent d'une solution éthérée de CH_3Li;la solution obtenue est siphonnée sur 400mg de TsCl et 240mg de LiCl dissous dans 1cm^3 de THF et 0,5cm^3 de HMPT.La solution d'alcoolate très sombre s'éclaircit.Après une nuit à 25°,rien n'a pu être récupéré de cette expérience.

* CH_3SO_2Cl-LiCl-collidine-DMF (29)

A 2mmoles d'alcool(624mg),3mmoles de LiCl et 3mmoles de s-collidine(0,4cm^3)dans 4cm^3 de DMF, on ajoute 3mmoles de chlorure de mésyle;on agite 1h30 à 0° puis 3h à 25°.Une CCE fournit 530mg d'un produit auquel nous attribuons a posteriori une structure de mésylate de 15d(mélange d'isomères)

IR : 1350(TF);1300(TF);1170(TF);1130(TF)

RMN : 8,1-7,5ppm 5H ($PhSO_2$)
6,4ppm massif étalé
5,8-5ppm massif
4,3ppm multiplet
3,8ppm multiplet
} 9H
3ppm singulet 3H($MeSO_2$) et multiplet 1H(partie de méthylène)
2ppm massif 1H (autre partie de méthylène)
1,59;1,41 et 1,27ppm . trois singulets totalisant 3H (2 isomères)

VOIE C

I Essai témoin d'alkylation par l'époxy-1,2chloropropane.Ouverture d'époxyde par l'anion de 10

1) Condensation de l'isopropylp-tolylsulfone 10 avec l'épichlorhydrine:époxysulfone 18

600mg de sulfone 10(3,02mmoles)lithiée sont traités à -50° par 0,25cm^3 d'épichlorhydrine(3,2mmoles). La solution est hydrolysée après 12h à 25°,extraite à l'éther et séchée sur $MgSO_4$;une cristallisation à froid fournit 650mg de cristaux blancs purs en CCM répondant à la structure 18 F=69° (rendement:80%)

IR(KBr) : 1595(m-F);1290(TF);1125(TF)

RMN : 7,5ppm système A_2B_2 4H (J=8,5Hz)
3,3-1,5ppm suite de multiplets complexes 5H
2,45ppm singulet 3H (méthyle du cycle)
1,43 et 1,38ppm deux singulets 6H (méthyles non équivalents)

Masse : m/e=255(P+1);157($pTolSO_2H_2$);139(pTolSO);99(P-$pTolSO_2$);81(P-$pTolSO_2$-H_2O=100%)

Analyse : $C_{13}H_{18}O_3S$

2) Essai d'ouverture de l'époxyde 18 par le sulfinate de sodium (34)

300mg de sulfone 18(1,18mmoles)dans 20cm^3 de DMF contenant un peu de carbonate sont agités sous N_2 avec 1,64g de benzènesulfinate de sodium(10mmoles)durant 8h à 60°:la sulfone de départ reste inchangée.

3) Diméthyl-2,6 bisp-toluènesulfonyl-2,6 heptanol -4 19

A 396mg de sulfone 10(2mmoles)lithiée,on ajoute à -50° une solution de 508mg d'époxysulfone 18 dans 10cm^3 de THF.Il se forme d'abord une suspension jaune-or(vers -30°)évoluant vers un jaune vert. Après 3h le mélange est homogène de couleur vert-clair.L'hydrolyse 6h plus tard conduit à l'isolement de 674,5mg de la disulfone alcool 19(75%) F=143-4° pur en CCM

IR(KBr) : 3500(TF);1595(F);1280(TF);1150(F);1120(TF);1070(TF)

RMN : 7,6ppm système A_2B_2 (8H)
4,27ppm massif aplati large CH-O
3,57ppm doublet 1H(4Hz)disparaissant par D_2O
2,46ppm singulet 6H (méthyles du pTolyle)
1,9ppm multiplet 4H
1,42 et 1,37ppm deux singulets d'égale intensité 12H

Masse : m/e=453(P+1);434(P-H_2O);296(P-$pTolSO_2H$);279(P-$pTolSO_2$-H_2O);241(P-$pTolSO_2C(Me_2)CH_2$)
157($pTolSO_2H_2$);123(C_9H_{15}=100%)

Analyse : $C_{23}H_{32}O_5S_2$

N.B. :La même expérience en présence de HMPT conduit au même résultat.

4) Diméthyl-2,6 heptanol-4 par réduction de 19

452mg de 19(1mmole)sont traités par 4,6g d'amalgame(6éq)dans 10cm^3 de méthanol.On recueille ainsi 131mg(91%)d'huile incolore contenant moins de 5% de produit sulfoné

IR($CHCl_3$) : 3600 et 3470

RMN : 3,75ppm multiplet 1H (CH-O)
2,1ppm(OH);2-1,1ppm(6H massif);0,9ppm(12H doublet)

5) Diméthyl-2,6 heptanone-4 par oxydation de l'alcool

300mg d'anhydride chromique sont dissous dans 4cm^3 de pyridine sous N_2 à 0°.On ajoute à la suspension jaune obtenue une solution de 130mg de l'alcool précédent dans 1,5cm^3 de pyridine:le complexe devient orange.L'agitation est poursuivie 3j à 25°;le mélange est alors dilué à l'eau,versé dans HCl 4N et extrait à l'éther.Le résultat présente en CPV(FFAP 10%,80°,0,8bar)un pic unique superposable à celui de l'échantillon de diisobutylcétone commerciale.La semi-carbazone F=120° ne présente pas de dépression en mélange avec celle du produit authentique (litt(67)=122°).

II Acétals de l'époxy-5,6 méthyl-3 phénylsulfonyl-3 hexanal 21

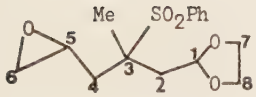
1) Dioxolane-1,3 21c

A 5,12g de sulfone 1c(20mmoles)lithiée,on ajoute à -50° 1,6cm^3 d'épichlorhydrine(20,5mmoles) 6. Après 12h à 20°,on isole par CCE 5,75g(92%)d'un liquide visqueux légèrement jaune unique en CCM. (migre moins que la sulfone de départ).

IR : 3060(f-m);2975(F);2930(F,éplt);2885(F);1585(f);1300(TF);1145(TF);1125(TF);1070(TF) 1035(F).

RMN(90MHz) : 8,1-7,5ppm massif 5H
5,16 et 5,05ppm deux triplets(J=5Hz)intégrant pour 1H
3,88ppm multiplet 4H (dioxolane)
3,36ppm massif 1H (époxyde)
2,82ppm triplet grossier 1H (époxyde)
2,7-1,6ppm multiplet complexe 5H (deux CH_2 + H époxyde)
1,53 et 1,42ppm deux singulets totalisant 3H

RMN C^{13} : carbones aromatiques:134(C_1);133(C_4);130(C_3etC_5);128,5(C_2etC_6)
carbones de la chaîne:100,5(C_1);64,2(plusieurs pics:C_3,C_7,C_8);48,3(C_5);
47(C_6);38(quatre pics:C_2etC_4);21et19,2(méthyle en 3)



Masse : m/e=312(P);282(P-HCHO);254(P-CH_2=$CHCH_2OH$);171(P-$PhSO_2$);113($C_3H_9O_2$)
73($CH(OCH_2)_2$=100%)

Analyse : $C_{15}H_{20}O_5S$

2) Diméthylacétal 21a

Le même mode opératoire que ci-dessus appliqué à 1a permet d'isoler quantitativement le diméthylacétal correspondant

RMN : 8-7,5ppm massif 5H
4,79 et 4,69ppm centres de deux systèmes complexes (partie X de système ABX)
3,4ppm multiplet 1H (époxyde)
3,3ppm singulet à structure fine 6H (OCH_3)
2,78ppm triplet apparent 1H(époxyde)
2,47ppm multiplet 1H
2,1ppm massif 2H
1,46 et 1,37ppm deux singulets totalisant 3H

Masse : m/e=186 coupures non interprétées;pic de base à 75($CH(OMe)_2$)

IR : 3060(m);2980(F,éplt);2920(F);2835(m);1585(f);1300(TF);1130(TF);1070(TF)1030(F).

III Condensation de la β-ionylsulfone 5 sur l'époxyacétal 21c

1) Condensation effectuée à 25°

1,24g de sulfone 5(3,9mmoles)dans 20cm^3 de THF sont traités à -78° par 1équivalent de n-BuLi. L'anion rouge vif est agité 3h à cette température avant l'introduction d'une solution de 1,24g de sulfone 21c(3,98mmoles)dans 20cm^3 de THF à -78°.Après 12h d'agitation à 25° il reste de la sulfone 5(CCM);on distingue en outre deux taches au niveau de l'époxyde de départ.On injecte alors 1cm^3 de HMPT:il apparaît au bout de quelques heures une nouvelle tache migrant moins que les précédentes.L'hydrolyse est accomplie 60h plus tard.On sépare outre 20% de sulfone 5 inchangée trois produits dans l'ordre décroissant d'élution: A_1(874mg),A_2(716,5mg) et A_3(239mg).Chacune des fractions fournit,après évaporation du solvant,une mousse qui colle à la spatule.Les caractéristiques spectrales sont rassemblées ci-dessous

1a- Spectre infrarouge ($CHCl_3$)

A_1 :3480(m);2925(F,bande massive avec épaulements);1445(m,bande fine);1290(TF);1140(TF);1070(F) 690(m-F,bande fine).

A_2 : spectre identique

A_3 : spectre identique;l'intensité des bandes sulfone(1290 et 1140)a diminué.

1b- Spectre RMN

A_1 (90MHz) : 8,1-7,4ppm 10H pris comme référence d'intégration
6,11ppm doublet massif 1H (J=16Hz)
5,65 et 5,60ppm deux doublets totalisant 1H (J=16Hz)
5,2ppm centre d'un massif 1H
4,33-3,86ppm massif 5H
3,4 et 2,92ppm deux petits doublets totalisant 1H;disparaissent par D_2O
2,6-1,1ppm massif 22H
0,95ppm doublet 6H

A_2 (90MHz) : 8,1-7,4ppm 10H pris comme référence
6,11ppm doublet massif 1H (J=16Hz)
5,58ppm doublet 1H (J=16Hz)
5ppm triplet 1H (J=5,5Hz)
4,31ppm massif 0,8H
3,89ppm multiplet large
3,54ppm petit doublet disparaissant par D_2O } 5,4H
2,7-1,1ppm multiplet 25H (attendu 21)
0,98ppm doublet 6,6H

On constate un très net excès de protons dans la zone des champs forts.

A_3 (60MHz) : 8-7,4ppm massif 5H
6,15ppm doublet massif 1H (J=16Hz)
5,7-5,3ppm multiplet 2H
3,92ppm massif caractérisant généralement le dioxolane
3,7ppm petit massif large accolé au précédent } 4H
2,6ppm singulet élargi 2H
2,5-1,2ppm massif 20H
0,96ppm singulet 6H

1c- Spectre de masse

A_1 :m/e=615($P-CH_3$?);488($P-PhSO_2$?);446;426;328;285;250(20%);218(14,5%);142($PhSO_2H$=28%); 125(PhSO=49%);109(37%);95(28%);77(100%);73(65%);51(53%);31(93%);18(68%).

A_2 : m/e=614;488;446;426;346;331;302;285;214;95(21%);73(100%);55(8%);45(17%);31(25%);18(11%)

La fraction A_3 n'a pas été analysé par cette technique

1c- Analyse

% calculé pour la formule 22	64,73	7,35	17,75	10,16
A_1	58,78	6,75	18,82	8,54
A_2	63,86	7,41	18,60	8,82
A_3	non déterminé			

2) Condensation effectuée à -15°

La même expérience que précédemment est réitérée sur 20mmoles.On ajoute cette fois 5cm^3 de HMPT juste après l'époxyde,lui-même préparé in situ à partir de 1c et de 6,et agite 70h à -15° avant hydrolyse.On sépare(CCE,silice,C_6H_{12}-CH_2Cl_2-AcOEt 50/50/20,3 élutions)trois fractions dans l'ordre décroissant d'élution: B_1(5,681g;migre plus que 21),B_2(3,542g;migre sensiblement comme l'époxyde 21) et B_3(1,857g;migre moins que l'époxyde).La fraction B_2 est,du fait de la séparation arbitraire(une seule zone visible à l'UV pour le mélange brut),un mélange de trois produits. La fraction B_2 ne semble pas contenir d'époxyde de départ 21(RMN).Les fractions B_1 et B_3 ont des données spectrales pratiquement identiques à celles de A_1 et A_2 .

3) Condensation à 25° suivie de traitement par le chlorure d'acétyle

A 4,77g de β-ionylsulfone (15mmoles) lithiée on ajoute à -30° 3,12g de sulfone 21(10mmoles)dans 15cm^3 de THF puis 5cm^3 de HMPT.Après 80h à 25°,on introduit dans le mélange refroidi à -20° 1,15cm^3 de chlorure d'acétyle et extrait 2h plus tard.Après élimination de la sulfone 5 en excès on récupère 4,62g d'un mélange de 7 produits(CCM).Les essais ultérieurs ont été conduits avec ce mélange.

IV Traitements du résultat des condensations de la β-ionylsulfone 5 sur l'époxyde 21

1) Essais systématiques sur A_1,A_2,A_3 et leurs dérivés

1a- Dinitrophénylhydrazones de A_1,A_2 et A_3

Environ 50mg de chacune des fractions A_1,A_2 et A_3 dans 1cm^3 de méthanol sont ajoutés à 1cm^3 d'une solution de dinitrophénylhydrazine dans le méthanol chlorhydrique(40mg/cm^3)contenant quelques gouttes d'eau.Après 10mn de chauffage à 50°,la solution est abandonnée à 25°.A_1 et A_2 ne donnant aucun précipité,les solutions sont extraites au chloroforme et étudiées en UV:

λ_1=370nm (c=62,48mg/l) et λ_2=370nm (c=22,91mg/l)

La fraction A_3 laisse déposer un solide qui,recristallisé dans AcOEt,donne des cristaux rouge-brique F~200° pure en CCM; λ_3=394nm (c=11,28mg/l)

IR(KBr) : 3450(F);3270(m,bande fine);1615(TF);1585(m);1510(m-F);1330(TF);1140(TF)

RMN(90MHz) : 11,2ppm NH
9,1ppm H aromatique en 3
8,5-7,3ppm 8H (H aromatiques en 5 et 6;$PhSO_2$;CH=N)
6,6-5,7ppm multiplet 4H
5,5ppm doublet 1H
2,84ppm massif 2 ou 3H
2-0,95ppm suite de singulets 20H (1,98;1,64;1,47;1,27)
0,93ppm doublet 6H

1b- Hydrolyse puis élimination des fractions A_1, A_2, A_3. Traitements basiques des dinitrophénylhydrazones

412mg de A_1, 333mg de A_2 et 189mg de A_3 sont respectivement traités dans $2cm^3$ d'eau additionnée de la quantité d'acétone nécessaire à l'homogénéité par 100mg d'acide oxalique durant 4h à 50°. Les résutats extraits, lavés et séchés sont redissous, après évaporation du solvant, dans $10cm^3$ d'éthanol et agités 12h à 25° en présence de 400mg de carbonate de sodium. Les fractions récupérées sont alors traitées par le réactif DNP comme précédemment. Les résidus solides obtenus, séparés par décantation, sont repris au chloroforme, lavés et séchés. On isole ainsi à partir des fractions A_1, A_2 et A_3 trois résidus colorés X_1(187,5mg), X_2(168,5mg) et X_3(131,8mg). Chacun d'entre eux est dissous dans $150cm^3$ de chloroforme. Les traitements basiques de chaque fraction s'effectuent de la manière suivante:

$5cm^3$ de la solution chloroformique du composé désiré sont évaporés et le film coloré obtenu redissous dans $10cm^3$ du solvant choisi; on ajoute ensuite sous azote 1mmole de base (gros excès). Après réaction, on verse dans un grand volume d'eau légèrement acidifiée et extrait par un volume connu de chloroforme. Chaque échantillon est analysé en UV. Les résultats sont résumés dans le tableau de la page suivante.

L'essai d'élimination soude-DMF est réitéré sur la totalité de la fraction X_3. Le composé obtenu est purifié par CCE(silice/CH_2Cl_2); il ne cristallise pas. Ses caractéristiques suivent:

$\lambda_{max}(CHCl_3)$=435nm

IR($CHCl_3$) : bandes alcool et sulfone absentes; 1615(TF); 1590(F); 1510(m, doublet); 1335(TF); 1320(F); 1135(m).

RMN(90MHz) : 11,2ppm NH
9,1ppm doublet(2Hz) H aromatique en 3
8,5-7,7ppm multiplet 3H (pris comme référence d'intégration)
7,1-6ppm massif 6H
3-0,9ppm massif au sein duquel apparaissent 2 singulets d'intensité sensiblement égale(2,11 et 2,02ppm), un pic dédoublé à 1,76ppm, un petit singulet à 1,25ppm et un pic à 1,04ppm. L'ensemble intègre pour 27H

L'aspect global du spectre pourrait correspondre à une DNP du rétinal, mais les intégrations en sont trop éloignées. Si l'on choisit comme référence le proton aromatique isolé ou l'H de l'azote, on obtient 40H dans la zone des champs forts. Le spectre de masse (m/e=529) ne correspond pas au dérivé attendu(M=464).

1c- Traitement acide des fractions A_1, A_2 et A_3

* Acide oxalique

50mg de chacune des fractions sont reflués dans le mélange acétone-eau en présence d'acide oxalique durant 4h. On constate l'apparition d'une série de produits nouveaux(CCM). L'IR du résultat ne présente ni bande alcool, ni bande carbonyle.

* Acide sulfurique 9N-THF

50mg de chaque fraction dans $10cm^3$ de THF sont traités sous N_2 par $0,1cm^3$ d'acide sulfurique 9N. On suit l'évolution de la réaction par CCM, et on constate la disparition de chaque produit au profit de deux autres migrant moins. Après 6h les produits de départ ont pratiquement totalement disparu. L'IR montre dans chaque essai l'absence de bandes OH et C=O.
Le seul renseignement que fournit la RMN est la modification du massif attribué au dioxolane.

Base	Solvant	Temps et température	X_1 λ_1 (nm)	X_1 C_1 (mg/l)	X_2 λ_2 (nm)	X_2 C_2 (mg/l)	X_3 λ_3 (nm)	X_3 C_3 (mg/l)
avant traitement basique			386	30	390	27	390	21,09
Soude aqueuse	DMF*	24h 25°	388	25	391	22,4	391	17,56
Soude en poudre	DMF*	36h 25°	395	69,5	—	—	—	—
		1h 100°	—	—	408	56	—	—
		24h 25°	—	—	—	—	431	17,55
Et_3N	$CHCl_3$	72h reflux	388	31,25	390	28	391	21,95
t-BuOK	DMF*	20h 25°	394	62,5	—	—	—	—
		36h 25°	—	—	405	56	—	—
		1h 100°	—	—	—	—	décomposition	55
EtONa/EtOH 1M	DMF*	15h 25°	394	62,5	418	28	432	21,95
		+1h 100°	390	62,5	386	56	428	21,95
Soude en poudre	DMA*	20h 25°	391	62,5	400	56	422	43,9
		+1h 100°	388	62,5	décomposition	56	décomposition	43,9

* Apparition d'une coloration violette lors de l'addition de la base

Solvant utilisé : chloroforme

Résultats des traitements basiques de X_1 , X_2 et X_3 analysés par spectroscopie UV

2) Essais effectués sur les fractions B_1,B_2 et B_3

2a- Traitement basique de la DNP de B_2

100mg de la fraction B_2(mélange de trois produits)dans 2cm^3 de méthanol sont ajoutés à 1cm^3 d'une solution de dinitrophénylhydrazine dans le méthanol chlorhydrique(40mg/l)contenant quelques gouttes d'eau.Après 30mn de chauffage à 60°,la solution est abandonnée une nuit à 25°;la totalité est reprise dans le chloroforme et lavée à neutralité.Après évaporation du solvant,le résidu,redissous dans 10cm^3 de DMF,est traité par 40mg de soude pulvérulente à 25° durant 4h.L'analyse UV après extraction fournit: λ=368nm.

2b- Essai d'hydrolyse des fractions B_1,B_2 et B_3

200mg de chaque fraction dans 20cm^3 de THF sont traités à 25° par 0,4cm^3 d'acide sulfurique 9N.30mn plus tard,il apparaît deux nouveaux produits migrant moins en CCM que le produit de départ.Les nouveaux composés semblent les mêmes pour chaque fraction;l'IR ne présente ni fonction alcool,ni fonction carbonyle.Leurs analyses n'ont pas été poussées plus loin.

3) Essai sur le résultat du traitement β-ionylsulfone 5 + époxyde 21 + chlorure d'acétyle

Le mélange complexe résultant du piégeage par le chlorure d'acétyle est traité par 25cm^3 d'acide formique à 25° sous argon durant 3h.Après extraction($CHCl_3$),lavage à neutralité et séchage($MgSO_4$) le résidu visqueux obtenu par évaporation du solvant est traité à 0° par 20cm^3 d'une solution M de méthylate de sodium dans le méthanol.L'extraction est effectuée après évaporation du solvant sous vide.On récupère un produit coloré qui est traité par la dinitrophénylhydrazine dans les conditions déjà décrites.Le résultat purifié sur colonne donne un composé rouge foncé dont le maximum d'absorption n'est pas supérieur à ceux obtenus par les autres techniques(λ=425nm).

VOIES D et E

I Acétals du chloro-6 méthyl-3 phénylsulfonyl-3 hexèn-5al 24

Mode opératoire général d'alkylation par le dichloro-1,3 propène 23

60mmoles de sulfone 1 dans 300cm^3 de THF anhydre sont lithiées à -78° sous azote par un équivalent de n-butyllithium.Après deux heures d'agitation à 0°,on ajoute à la solution refroidie à -50° 8,32g de dichloro-1,3propène à 80%(mélange cis+trans=57/43)goutte à goutte à la seringue.Après 12h d'agitation à 25°,le mélange réactionnel est hydrolysé à 0° et versé dans 500cm^3 d'une solution saturée de NH_4Cl.On extrait à l'éther et sèche sur $MgSO_4$.Par CCM on constate la présence d'un composé quasi unique migrant au-dessus de la sulfone de départ;la sulfone obtenue peut être purifiée par chromatographie sur silice.

1) Diméthylacétal 24a

Le produit d'alkylation n'a pas été isolé mais directement soumis à l'élimination(voir plus loin VI-2).

2) Diéthylacétal 24b

A partir de 2,86g de sulfone 1b on récupère,après passage sur colonne de silice,3,343g d'huile légèrement colorée pure en CCM:rendement 95%

IR : 1635(f);1590(tf);1305(TF);1145(TF);730(m)=C-Cl

RMN : 8-7,4ppm massif 5H
6,1ppm centre d'un multiplet 2H (éthyléniques)
4,88 et 4,84ppm deux triplets (J=5Hz) H_{trans} et H_{cis} acétalique
3,5ppm multiplet complexe 4H (CH_2-O)
2,7ppm centre d'un multiplet complexe 2H (CH_2 allylique)
2ppm " " " 2H (méthylène)
1,33 et 1,28ppm deux singulets 3H (cis et trans)
1,18ppm triplet 3H (J=7Hz)

Masse : m/e=360(à peine visible);333 et 331(intensités 1:3,P-C_2H_5);317 et 315(P-C_2H_5O); 285(P-C_3H_4Cl);221 et 219(P-$PhSO_2$);175 et 173(P-$PhSO_2$-EtOH);103(CH^{OMe}_{OMe}=100%).

Analyse : $C_{17}H_{25}O_4SCl$

3) Dioxolane-1,3 24c

15,36g de sulfone 1c fournissent,après passage sur colonne(C_6H_{12}-Et_2O:9/1),13,9g de sulfone 24c (70%).

IR : 1635(f);1590(tf);1305(TF);1145(TF);730(m).

RMN(90MHz) : 8,1-7,35ppm massif 5H
6,1ppm centre d'un multiplet 2H(éthyléniques)
5,14 et 5,1ppm deux triplets(J=5Hz)intégrant pour 1H(trans et cis)
3,87ppm multiplet 4H(dioxolane)
2,66ppm multiplet 2H (CH_2-C=C)
2,06ppm " 2H (méthylène)
1,42 et 1,33ppm deux singulets intégrant pour 3H (cis et trans)

RMN C^{13}: carbones aromatiques:134(C_1);133(C_4);130(C_3etC_5);128,5(C_2etC_6)
carbones de la chaîne:127et125(C-Cl);120(C=);100,6(C acétalique);64,5(C dioxolane) 63,5(C-SO_2);37,3et34,9(C-C=);31,4(CH-C);19,4(méthyle).

Masse : m/e=331et329(P-1);295(P-Cl);191et189(P-$PhSO_2H$);153(P-Cl-$PhSO_2H$);113(P-$PhSO_2H$-C_3H_4Cl) 77(Ph);73($CH^{OCH_2}_{OCH_2}$=100%).

Analyse : $C_{15}H_{19}O_4SCl$

II Tentatives d'addition du benzènesulfinate de sodium sur les sulfones 24

1) En présence d'iodure cuivreux

760mg de CuI(4mmoles)et 495mg de sulfinate(3mmoles)sont mis en solution dans 5cm^3 de DMF.A la suspension jaune citron on ajoute 360mg de sulfone 24b(1mmole)dans 10cm^3 de DMF.Après plusieurs jours le mélange réactionnel n'ayant pas évolué(CCM),il est porté à 70° durant 8h.Aucune transformation n'est constatée après ce traitement.

2) En présence de chlorure de palladium (41)

360mg de sulfone 1b(1mmole)dans 10cm^3 de DMF sont agités sous N_2 en présence de 164mg de $PhSO_2Na$ (1mmole)et 25mg de $PdCl_2$(0,14mmole)à 60° durant 3h.La solution refroidie est versée dans un grand volume d'éther(100cm^3)et lavée à la saumure;on ne constate par CCM que la présence du produit 24b.

III Acétals du chloro-6 méthyl-3 hexadièn-3,5al 25

Modes opératoires généraux

* Soude-diméthylacétamide

10mmoles de sulfone 24 dans 50cm^3 de DMA sont traités à 0° sous argon par 450mg de soude pulvérisée(1,12équivalents)durant 30h.La solution versée dans l'eau glacée est extraite soigneusement au pentane.La phase organique lavée à l'eau est séchée à 0° sur carbonate avant d'être évaporée à froid puis distillée.

* Potasse-diméthylsulfoxyde

10mmoles de sulfone dans 50cm^3 deDMSO sont traités à 25° sous argon par 600mg de potasse pulvérisée durant 20h.L'extraction est effectuée comme précédemment.

Dans les deux cas on constate,lorsque l'élimination n'est pas totale,la présence à 1,33ppm d'un pic résiduel de la sulfone indiquant qu'un isomère a totalement disparu

1) Diméthylacétal 25a

A partir de 10,17g de sulfone 1a(39,5mmoles)alkylée par le dichloropropène on isole après traitement NaOH-DMA 4,4g d'un liquide mobile légèrement jaune $Eb_{5.10^{-3}}$=56° d'odeur agréable(Rdt:60%) Ce composé comme tous ses homologues est extrêmement sensible à l'air et à la lumière;il libère très rapidement de l'acide chlorhydrique en se polymérisant.Il est conservé sous argon à -30°.

IR : 2825(m-F);1640(f-m);1580(m);1440(F);1360(F);1120(TF);1070(TF);745(F);720(F).

RMN : 7-5,7ppm multiplet complexe 3H
4,55 et 4,46ppm deux triplets (J=6Hz) totalisant 1H
3,32ppm singulet 6H (méthoxys)
2,48 et 2,45ppm deux doublets 2H (J=6Hz)
1,9 et 1,83ppm deux singulets à structure fine totalisant 6H

CPV(NPGS 3%,100°,1bar) : 2 pics bien séparés et une amorce de séparation du premier en deux autres.

RMN C^{13} : Le spectre apparaît nettement comme celui d'un mélange d'isomères.
137-103ppm:8pics dont 4 plus petits(certains d'entre eux sont dédoublés)
52,8(2pics,méthyles de l'acétal);43,09et36,3(Cméthylénique);24,6(deux pics) et 17,46(méthyle)

Masse : m/e=192et190(P);161et159(P-OMe);123(P-Cl-MeOH=10%);91(P-Cl-2MeOH=10%);75(CH^{OMe}_{OMe}=100%) 47(27%)

UV : λ_{max}=244nm ε=28950 (épaulements à 248 et 240nm; ε voisin)

2) Dioxolane-1,3 25c

2a- Soude-DMA

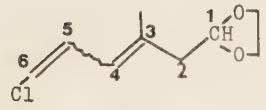
Le rendement oscille entre 70 et 80% après distillation $Eb_{5.10^{-3}}$=65° ;liquide incolore aussitôt après distillation jaunissant très rapidement.

IR($CHCl_3$) : 1640(f);1580(m);1130(TF);710(F).

RMN : 6,9-5,8ppm multiplet complexe 3H(éthyléniques)
5 et 4,95ppm deux triplets(J=5Hz)totalisant 1H
3,9ppm multiplet 4H (dioxolane)
2,51 et 2,48ppm deux doublets (J=5Hz) 2H
1,93 et 1,85ppm deux singulets à structure fine 3H

CPV(NPGS 5%,140° 1bar) :deux pics dans les proportions 53/47;amorce de séparation du premier sur FFAP 10%

RMN C^{13} : 137,7et134,4(C_3);129,5et125,3ppm(C_6);123,3-121,1-119,1-116,9(C_4etC_5,chaque pic étant dédoublé);103(C_1);64,5(C dioxolane);44,4et37,3(C_2,chaque signal est dédoublé);25et17,9(méthyle,chaque signal est dédoublé)



Masse : m/e=190et188(P,intensité 1:3);117et115(P-$CH^{OCH_2}_{OCH_2}$);91(P-Cl-$C_2H_6O_2$); 75($CH^{OCH_2}_{OCH_2}$=100%);45(38%)

UV(hexane) : λ_{max}=245nm ε=22900 (théorique:244nm)

* Essai d'obtention d'une dinitrophénylhydrazone

65mg d'acétal chloré dans 1cm^3 de méthanol sont ajoutés à 2cm^3 d'une solution de méthanol chlorhydrique contenant 40mg de dinitrophénylhydrazine/cm^3.Après addition de quelques gouttes d'eau,on chauffe 5mn à 50°.Les cristaux presque noirs obtenus sont filtrés et recristallisés dans l'acétate d'éthyle(on élimine ce qui y est insoluble);unealiquote de la solution est passée en UV: $\lambda_{max}(CHCl_3)$=385nm ;le produit n'est pas pur en CCM.Le pic parent observé en masse est cependant conforme à la DNP de l'aldéhyde correspondant:

m/e=326et324(intensité 1:3);289(P-Cl);249(P-C_3H_4Cl);106(P-Cl-dinitroaniline) 77(Ph=100%)

La même expérience est réirée en opérant sous gaz inerte à froid;on isole des cristaux rougesombre F 245° (modification de l'aspect vers 160°) plusieurs spots en CCM.

UV($CHCl_3$) : λ_{max}=406nm ε=12700 (en admettant un produit pur)
λ_{max}=444nm ε=11050 (" " ")

IR(KBr) : 1610(TF);1590(F);1500(F);1330(TF).

Le passage en CCE de ce dérivé permet d'isoler une fraction majoritaire(le reste ne migre pas): λ_{max}=385nm ε=7200

2b- Potasse-DMSO

A partir de 330,5mg de sulfone 24c on récupère un mélange 1:3 de sulfone inchangée et de produit d'élimination 25c :conversion 76%,rendement 90%(/ au produit consommé).

IV Chloro-6méthyl-3phénylsulfonyl-3hexèn-5al 27,chloro-6méthyl-3hexadièn-3,5al 26 par hydrolyse des acétals

1) Chloro-6 méthyl-3 phénylsulfonyl-3 hexèn-5al 27

L'hydrolyse du dioxolane s'est révélée particulièrement difficile.Les traitements acide p-toluènesulfonique dans l'acétone(68),acide sulfurique 9N dans le THF et acide oxalique au reflux de l'acétone aqueuse ont laissé le dioxolane inchangé.L'acide formique s'est révélé efficace(69): 1,65g de sulfone 24c(5mmoles)dans 10cm^3 d'acide formique sont agités durant 3h sous argon(un temps prolongé conduit à la dégradation du produit).On verse ensuite dans l'éther,lave à neutralité et sèche sur $MgSO_4$ à 0°.On constate par CCM la présence d'un seul produit migrant comme le produit de départ:

IR : 2750(f);1725(TF);1300(TF);1150(TF).

RMN : 10ppm 1H superposition de deux triplets
8,1-7,5ppm massif 5H
6,1ppm centre d'un multiplet complexe 2H
2,7ppm " " " " 4H
1,47 et 1,43ppm deux singulets 3H

Masse : m/e=286(seul visible);251(P-Cl);245et243(P-CH_2CHO,intensités 1:3);209(P-Cl-CHCHO) 146et144(P-$PhSO_2H$=48%);109(P-Cl-$PhSO_2H$=50%);81(P-Cl-$PhSO_2$-CHO=100%); 77(Ph=78%);51(45%);39(C_3H_3=52%).

2) Chloro-6 méthyl-3 hexadièn-3,5al 26

190mg d'acétal chloré 25c dans 2cm^3 d'acide formique sont agités sous argon à 25° pendant respectivement 15,30,60,120 et 150mn.La solution brune est versée dans 50cm^3 de pentane,la phase acide est décantée après une agitation vigoureuse et la solution organique lavée à l'eau à neutralité.La solution d'extraction est séchée sur $MgSO_4$ à 0°.Le pourcentage d'aldéhyde est dosé par RMN(voir courbe partie théorique).Après 2h30 il ne reste que 6% d'acétal de départ:rendement 94%(/ au produit mis en œuvre)

IR(CCl_4) : 2720(f);1730(TF);1680(f);1580(f):940(m);720(m-F).

RMN : 9,75ppm multiplet 1H
6,9-5,8ppm massif 3H(protons éthyléniques)
3,25ppm massif 2H (CH_2CO)
1,93 et 1,85ppm deux singulets à structure fine 3H

Masse : m/e=146et144(P=21%);117et115(P-CHO=19%);109(P-Cl=11%);95(P-Cl-Me+H=27%); 79(P-Cl-CHO-H=100%);73(37%);65(29%);53(30%);39(63%).

UV(hexane) : λ_{max}=244nm (absorption du diène chloré)

L'aldéhyde obtenu est traité par le chlorhydrate de semicarbazide en milieu tamponné(67).Après recristallisation(MeOH-H_2O)on isole des cristaux légèrement jaunes F=107-8° (avec décomposition) Le dérivé est caractérisé par sa masse et son spectre UV:

Masse : m/e=203et201(P=14% pour le + intense;intensité 1:3);166(P-Cl=54%);149(P-Cl-NH_3) 129et127(P-N_3H_4CO=24%);106(P-Cl-urée=59%);91(67%);79(83%);43(NHCO=100%)

UV(EtOH) : λ_{max}=247nm ε=27400 (correspond à l'absorption du diène;absence de semicarbazone insaturée λ=265nm)

V Essai d'obtention du chloro-6 méthyl-3 hexadièn-2,4al 26$^{\alpha}$

1) Par élimination de la sulfone aldéhyde 27

1a- Elimination Na_2CO_3-EtOH

286mg de sulfone 27(1mmole)dans 15cm^3 d'éthanol sont agités sous argon avec 320mg de carbonate de sodium(3éq)durant 36h à 25°.Après évaporation du solvant sous vide le résidu est repris à l'éther et la phase organique lavée à neutralité et séchée.LA RMN du produit brut met en évidence la disparition du groupement sulfonyle mais également une dégradation très nette du produit;on constate en outre l'absence de proton aldéhydique.

1b- Elimination phénate de sodium-méthanol

On prépare une solution 0,2M de méthylate de sodium en dissolvant 460mg de sodium dans 100cm^3 de méthanol anhydre;on ajoute ensuite 1,88g de phénol(20mmoles)à la solution obtenue.
286mg de sulfone 27(1mmole)sont agités sous argon dans 5,5cm^3 de la solution précédemment préparée.Après 4h d'agitation la solution est versée dans un grand volume de pentane et lavée à neutralité.On récupère ainsi 100mg d'un liquide jaune(rdt:70%)

Par RMN on constate la présence d'un mélange de l'aldéhyde 26 et d'un aldéhyde insaturé caractérisé par

10,3ppm doublet J=7,5Hz (i=1)
4,25ppm massif (i=2)
2,3 et 2,12ppm deux doublets J=1Hz (i=3)

L'aldéhyde insaturé est présent à environ 20% dans le mélange

UV(cyclohexane) : λ_1=247nm (absorbance A_1)
λ_2=270nm (absorbance $A_1/5$) On peut donc admettre la présence de l'aldéhyde conjugué 26^{α}.

La même expérience réitérée durant 16h conduit au même résultat.

2) Par isomérisation de 26

Le composé 26 très fragile est préparé juste avant son utilisation.Les essais suivants sont effectués sur le produit d'hydrolyse de 0,1cm^3 d'acétal 25

2a- Phénate de sodium-méthanol

* Le produit résultant de la formolyse dissous dans 4cm^3 de méthanol est traité sous argon par 1cm^3 d'une solution méthanolique 0,2M de PhONa.Après 4h d'agitation à 25°,le mélange est versé dans le pentane,lavé à neutralité et séché sur $MgSO_4$ à 0°.

IR : 1720(m-F);1665(TF);1635(F);1600(F,doublet).
RMN : on constate un mélange d'aldéhydes saturé 26 et insaturé 26^{α} (30/70)
UV(cyclohexane) : λ_1=254nm (absorbance A_1)
λ_2=270nm (absorbance $0,86A_1$)

* Le même essai en agitant 15h conduit à un mélange 1/3:2/3 d'aldéhydes saturé et insaturé:

UV(cyclohexane) : λ_1=249nm (A_1)
λ_2=270nm ($0,64A_1$)

Ces deux résultats sont plutôt qualitatifs.On observe en effet,lors de l'enregistrement des spectres UV,qu'une fraction du composé obtenu est insoluble dans le cyclohexane(gomme);ceci prête à penser que les composés obtenus contiennent des produits lourds .

2b- Phénate de sodium dans l'éther

Le phénate de sodium est préparé dans l'éther par mélange des quantités stœchiométriques de phénol et de sodium.Après disparition totale des réactifs,l'éther est chassé par entraînement à l'azote.Le solide blanc obtenu est séché de son solvant sous vide.
Le résultat de la formolyse de 0,1cm^3 d'acétal dans 10cm^3 d'éther est traité par 25mg de PhONa en poudre.Après une nuit à 25°,la solution brune est filtrée puis traitée de la manière habituelle.Aucune trace d'aldéhyde insaturé n'est présente dans le résidu obtenu.

2c- Génération in situ de 26^{α} : essai d'alkylation de la β-ionylsulfone 5 (45a)

* 632mg d'acétal diénique chloré 25c(3,35mmoles)sont traités par 5cm^3 d'acide formique durant 2h puis extraits comme il a été décrit plus haut.
Parallèlement 954mg de β-ionylsulfone(3mmoles)sont mis en solution dans 8cm^3 de DMF.On ajoute le résultat de l'hydrolyse de 25c après évaporation du solvant.Le mélange refroidi à 0° est traité sous argon par 7,55cm^3 d'une solution 1M d'éthylate de sodium dans l'éthanol

(7,55mmoles)ajoutés goutte à goutte.La solution devenue presque noire est agitée 5h à 0°,puis versée dans l'acide acétique 3N.On extrait au chlorure de méthylène,lave à neutralité et sèche. On isole par CCE(silice;C_6H_{12}-CH_2Cl_2-AcOEt:50/45/5)un produit unique(résidu coloré en bas de la plaque)identique au produit de départ(rdt 95%).

* La même expérience réitérée avec 3,3mmoles de la sulfone aldéhyde 27 ne donne pas plus de résultat.

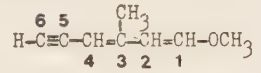
VI Synthèse du méthoxy-1 méthyl-3 hexadièn-1,3yne-5 28a

1) A partir du chloro-6 méthyl-3 hexadièn-3,5al diméthylacétal 25a

A environ 100cm^3 d'ammoniac liquide on ajoute un petit morceau de potassium puis 10 à 15mg de nitrate ferrique(70).La coloration bleue disparaît;on rajoute peu à peu le reste des 1,6g de métal(40mmoles)au reflux de l'ammoniac.Après la fin de l'addition du potassium l'agitation est poursuivie jusqu'à l'obtention d'une solution grise,et on ajoute 20mn plus tard 1,9g de l'acétal 25a (10mmoles).L'addition entraîne un violent reflux de l'ammoniac et le milieu réactionnel devient rouge.On hydrolyse 4h plus tard par 5g de NH_4Cl sec et évapore l'ammoniac en rajoutant simultanément du pentane.Après addition d'eau,la solution est extraite au pentane et séchée sur carbonate à 0°.La distillation(Eb_{10}=60)fournit 890mg(73%)d'un composé d'odeur alliacée (littEb_{12}=70(48)).

IR : 3290(F);2840(f);1625(TF,épltà 1630);1450(m,doublet);1340(m-F,bande fine);1210(TF); 1160(F);1130(F);935(F);850 et 800(f).

RMN : mélange 60/40 des isomères $\Delta_1 E \Delta_3 Z$ et $\Delta_1 E \Delta_3 E$ .Les valeurs entre parenthèses sont celles de la littérature(48)



	isomère EE		isomère EZ	
C_1	6,74ppm (6,64)	J=13Hz	6,84ppm (6,74)	J=13Hz
C_2	5,64ppm (5,54)		6,24ppm (6,12)	
C_4	5,28ppm (5,17)	singulet à structure fine	5,12ppm (5,02)	singulet à structure fine
OCH_3	3,62ppm (3,56)	singulet	3,65ppm (3,62)	singulet
C_6	3,19ppm (3,04)	doublet J=2Hz	3,19ppm (3,04)	doublet J=2Hz
méthyl-C_3	2ppm (1,95)	singulet à structure fine	1,87ppm (1,84)	singulet à structure fine

RMN C^{13} :151,2et150(C_1);146et145,4(C_3);108-104,7-103,4-102,5(C_2,C_4);82,2-81,8-81,6-81,3 (C_5,C_6);56,6et56,1($\underline{C}H_3O$);19et15($\underline{C}H_3$-C).

CPV(NPGS 5%,100°,1bar) : deux pics 65%(isomère $\Delta_3 Z$) et 35%(isomère $\Delta_3 E$).Pureté 95%

UV(hexane) : λ_{max}=271nm ε=23600 (litt(48): λ=274 ε=26500)

Masse : m/e=122(P=54%);107(P-Me=19%);91(P-MeO=68%);79(47%);77(P-MeO-Me+H=100%);65(15%); 63(21%);53(26%);51(53%);39(43%).

2) A partir du chloro-6 méthyl-3 phénylsulfonyl-3 hexèn-5al diméthylacétal 24a

2a- Alkylation de 1a par le dichloropropène 23

L'alkylation est décrite au § I.Elle est effectuée sur 2,58g du composé 1a (10mmoles).

2b- Traitement par NH_2K-NH_3 liquide

A 50mmoles d'amidure de potassium dans 100cm^3 d'ammoniac liquide on ajoute le poduit 24a brut(précédemment préparé)dans 15cm^3 de THF.On agite 5h avant d'hydrolyser;on extrait comme précédemment.Une distillation sous 15mmHg à la flamme fournit 870mg du diényne 28a(71%) ayant mêmes caractéristiques spectrales que le produit obtenu ci-dessus.

CPV(mêmes conditions) : pur à 98% , mélange $\Delta_3 Z/\Delta_3 E$=80/20

3) Essais d'obtention de la dinitrophénylhydrazone de 28

3a- Traitement à froid

On ajoute 1mmole de 28a dans 2cm^3 de méthanol à 5cm^3 d'une solution de dinitrophénylhydrazine dans le méthanol chlorhydrique(40mg/cm^3)contenant quelques gouttes d'eau.Il précipite instantanément un solide rouge;après refroidissement à 0°,le solide est filtré et recristallisé avec difficulté dans le méthanol.On ne récupère que quelques mg de cristaux qui se décomposent vers 75° en donnant un solide noir qui fond vers 95-100°.Le produit est impur en CCM.Le spectre RMN n'est pas interprétable;on observe seulement la présence d'un singulet à 1,57ppm.

UV($CHCl_3$) : λ=379nm $\varepsilon_{supposé}$=34000

La masse m/e=324 ne correspond pas au dérivé attendu(M=288)

3b- Traitement à chaud

Après addition de 28a le mélange est porté 30mn à 60°.On isole cette fois des cristaux F=116° présentant plusieurs taches en CCM

UV($CHCl_3$) : λ=379nm $\varepsilon_{supposé}$=29600

Le spectre RMN n'apporte pas de renseignements supplémentaires;on constate la présence d'un singulet à 1,99ppm.

VII Essais de synthèse des acétals du méthyl-3 hexèn-3yne-5al 31

1) Par déchlorhydratation des acétals du chloro-6 méthyl-3 hexadièn-3,5al 25

1a- Traitement soude en poudre-diméthylacétamide

294mg de 25a(1,54mmoles)dans 10cm^3 de DMA sont traités à 25° par 200mg de soude pulvéru-

-lente(5mmoles);après 65h on verse dans l'eau et extrait au pentane.On isole ainsi 183mg (78%) d'un mélange de trois produits majoritaires(CPV:NPGS 5%,100°,1bar).

Le spectre IR montre la présence d'acétylénique terminal(3290 et 2090cm^{-1})et d'acétylénique disubstitué(2130cm^{-1}).La forte bande à 1630cm^{-1} confirme le caractère conjugué des insaturations.

L'aspect du spectre RMN permet de dire qu'un peu d'ényne acétal est présent(par comparaison avec l'authentique synthétisé plus loin)(31a);le doublet à 3,2ppm et les deux singulets à 3,62 et 3,65ppm trahissent la présence du diényne 28a.Le troisième produit serait vraisemblablement l'isomère 31$\overset{\alpha}{a}$ de 31a.La comparaison des spectres du mélange obtenu et de ceux de 28a et 31a permet d'admettre la composition:

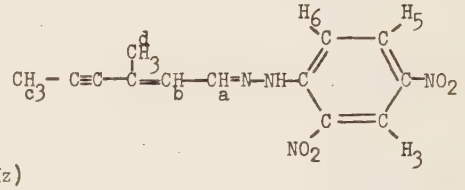
diényne 28a : 20% ; ényne acétal 31a : 25% ; ényne acétal α-insaturé 31$\overset{\alpha}{a}$: 55%

Le spectre de masse,bien qu'étant celui d'un mélange,correspond bien à une structure du type 31 (m/e=154)

Le traitement de 87mg du mélange par le réactif DNP fournit quelques mg d'un produit impur F=120-130° dont la masse correspond toutefois bien à la formule globale $C_{13}H_{12}N_4O_4$ attendue.

UV($CHCl_3$) : λ_{max}=388nm

Le spectre RMN semble en accord avec une structure



11,15ppm massif 1H (NH)
9,11ppm doublet H_3 aromatique (J=2,5Hz)
8,55-7,85ppm multiplet 3H (H_5 et H_6 aromatiques,H_a)
6,46ppm massif H_b
2,12ppm singulet $3H_c$
2,06ppm doublet(J=1,5Hz) $3H_d$
impureté à 1,59ppm (environ 1H)

1b- Traitement triton B-benzène (53)

On évapore dans un bicol 475microlitres d'une solution méthanolique à 40% de triton B avec 10cm^3 de benzène.Après deux évaporations(sous atmosphère sèche)on ajoute à la suspension de base dans 10cm^3 de benzène anhydre 190,5mg d'acétal 25a.

* Après 1h à 25° on verse dans 50cm^3 de benzène,lave par une solution H_2SO_4 à 1%,rince à l'eau et sèche.On récupère quantitativement le produit de départ pratiquement inchangé.
* Après 1h à 60° puis extraction on constate la présence de 4 pics par CPV(NPGS 5%,110°,1 bar) dans des proportions difficilement appréciables(taux de transformation:0,7).
  L'IR montre qu'il s'agit d'un mélange d'acétylénique terminal,d'acétylénique disubstitué et d'allène(1980cm^{-1}).Le spectre RMN,complexe,ne met en évidence que l'absence du diényne 28a;l'analyse de cette expérience n'a pas été poussée plus avant.

1c- Traitement amidure de potassium(2 équivalents)-ammoniac liquide

* Diméthylacétal 25a

A 10,5mmoles d'amidure de potassium dans 70cm^3 d'ammoniac liquide on ajoute en une fois 1g de 25a(5,25mmoles).Toutes les 30mn une fraction est prélevée et versée dans de l'hexane contenant NH_4Cl sec.L'hexane est ensuite lavé à neutralité,séché et passé en UV.

Dès 30mn on observe une intense absorption à 272nm correspondant au diényne 28a ;on n'observe toutefois aucune absorption à 244nm(due au produit initial)mais deux bosses à 228 et 231nm.Après 1h les deux bosses ont diminué d'intensité et le spectre n'évolue plus.Le milieu est hydrolysé 3h plus tard et traité de la manière habituelle.On isole ainsi 590mg d'un mélange de trois produits(CPV:FFAP 10%,100°,1bar)inséparables par distillation.
L'aspect du spectre IR indique la présence d'acétylénique terminal(3290 et 2090cm^{-1})et d'acétylénique disubstitué(2230cm^{-1});on observe en outre une bande C=C conjuguée(1630cm^{-1})intense.La comparaison des temps de rétention et l'aspect du spectre RMN montre clairement la présence du diényne 28a(deux des trois pics en CPV).Ceci est confirmé par couplage CPV-masse.
Le troisième composé correspond au mélange d'acétals isomères 31a et $\overset{\alpha}{31a}$ comme en témoignent les méthyles de la fonction acétal à 3,32ppm,la présence d'un triplet acétalique résiduel et un doublet à environ 2,5ppm présent dans le composé 31a préparé par l'autre voie;on observe également,au milieu des protons du diényne un doublet(8Hz)à 5,16ppm et un triplet large(8Hz)à 5,67ppm compatibles avec $\overset{\alpha}{31a}$ .Le spectre de masse de ces deux composés(sortant ensemble en CPV)s'explique(pic de masse à 122)par la perte facile d'une molécule d'alcool.
Les différents spectres permettent de conclure à un mélange(rendement global 82%):

diényne 28a : 62% (Δ_3Z/Δ_3E =70/30) ; énynes acétals 31a et $\overset{\alpha}{31a}$: 7 et 31%

Un essai de séparation du mélange des acétals par CPV préparative(carbowax 10%) a échoué.

UV(hexane) : λ_1=271nm , λ_2=232nm , λ_3=224nm

* Dioxolane-1,3 25c

A 20mmoles d'amidure de potassium dans 100cm^3 NH_3 on ajoute 1,885g d'acétal cyclique 25c (10mmoles).On agite 4h avant hydrolyse puis extrait comme précédemment.On isole 575mg d'un liquide:

IR : 3500(tf);3270(tf);2240(f);1970(f);1675(TF)

La RMN confirme la présence d'aldéhyde insaturé(doublet à 10,18ppm J=8Hz) et met en évidence le dioxolane non ouvert(IR).La zone des hydrogènes éthyléniques est complexe;vers les champs forts on observe deux doublets(J=1Hz)à 1,87 et 2,08ppm ainsi qu'un singulet à 1,97ppm.
La CPV(FFAP 10%,120°,1bar)montre l'absence de chloré de départ et deux pics (35:65)représentant 90% du mélange.Le couplage CPV-masse indique que le minoritaire a une masse de 108,l'autre une masse de 152.
Le spectre UV montre comme précédemment trois maximums à 224,232 et 264nm
On peut admettre que le mélange est constitué pour 35% de l'aldéhyde α-éthylénique 32 et pour 65% des acétals isomères $\overset{\alpha}{31c}$ et $\overset{\beta}{31c}$ (rendement global 42%)
A partir de 83mg du mélange traité par le réactif DNP,on isole 50mg de cristaux rouges F=156°,purs en CCM mais se dégradant avec le temps;les spectres de ce dérivé suivent:

IR(KBr) : 1620(TF);1510(F);1335(F);1320(F)

UV($CHCl_3$) : λ_{max}=387nm ε=24900

RMN(90MHz) : 11,2ppm massif NH
9,1ppm doublet(J=2,5Hz) H_3 (voir structure page précédente)
8,3ppm doublet de doublet (9 et 2Hz) H_5
8,15ppm doublet (10Hz) H_a
7,9ppm doublet (J=9Hz) H_6
6,4ppm doublet large (J=10Hz) H_b
2,11ppm singulet $3H_c$
2,04ppm structure fine $3H_d$
1,56ppm impureté (intègre pour moins d'un H)

Cette DNP totalement conjuguée(identique à celle obtenue en 1a mais plus pure)confirme le résultat de l'essai.

Masse : m/e=288(P=63%);242(67%);196(P-C_7H_8=74%);106(C_7H_8N=59%).

1d- Traitement amidure de sodium(1,5 équivalents)ammoniac liquide de 25c

La même expérience que précédemment est réitérée avec 15,2mmoles d'amidure de sodium.On isole 1,032g de produit brut qui est comme précédemment un mélange d'aldéhyde,d'alcyne et d'allène.L'analyse par CPV montre qu'il reste 15% de chloré de départ;outre 5% d'impuretés on observe deux produits(16:84)identiques à ceux obtenus dans l'essai précédent.Les spectres sont superposables à ceux déjà obtenus;il s'agit donc du mélange

aldéhyde 32 : 16% ; mélange d'acétals isomères $31\overset{\alpha}{c}$ et $31\overset{\beta}{c}$: 84%

obtenu avec un rendement de 70%(par rapport au produit mis en œuvre).

2) Par élimination du méthyl-3 phénylsulfonyl-3 hexyn-5al diméthylacétal 30a

2a- Alkylation de 1a par le bromure de propargyle : sulfone 30a

* Addition directe:1équivalent de base

5,16g de sulfone 1a(20mmoles)lithiée sont traités par 1,55cm^3 de bromure de propargyle (20,3mmoles)à -78°;on conserve le mélange réactionnel à -70° pendant 1h30 puis 12h à -35°. Après hydrolyse et extraction on isole par CCE 2,88g de sulfone inchangée(56%)et 2,16g de produit alkylé(36,5%)ayant les caractéristiques suivantes:

IR : 3290(F);3060(f-m);2940(F);2830(m);2120(tf);1450(F);1300(TF);1150(TF); 1070(TF).

RMN : 8-7,5ppm massif 5H
4,86ppm triplet (J=5,5Hz) H acétalique
3,5ppm singulet 6H (méthoxys)
2,71ppm triplet grossier (J=2,5Hz) CH_2-C≡C
2,18ppm doublet (J=5,5Hz) méthylène
2,13ppm triplet (J=2,5Hz) H-C≡C
1,44ppm singulet 3H

Masse : m/e=296(P);281(P-Me);265(P-MeO=4%);249(P-Me-MeO);155(P-$PhSO_2$); 123(P-$PhSO_2$-MeOH=25%);97(C_6H_9O=25%);75(CH^{OMe}_{OMe}=100%);47(12%).

* Addition inverse:1équivalent de base

On siphonne à -78° une solution de 0,155cm^3 de bromure de propargyle dans 5cm^3 de THF sur le lithien de 516mg de sulfone 1a.La réaction se déroule dans les mêmes conditions que la précédente;on isole 156mg de sulfone 30a(26%).

* Addition directe:2équivalents de base

A 540mg de sulfone 1a(2,09mmoles)traitée par deux équivalents de n-BuLi dans 15cm^3 de THF on ajoute 0,16cm^3 de bromure de propargyle 29 et agite 50h à -35°.On isole par CCE 180mg de sulfone 30a(30%) et 47,5mg d'un mélange de produits d'élimination(15%).

2b- Méthyl-3 hexèn-3yn-5al diméthylacétal 31a par élimination de 30a

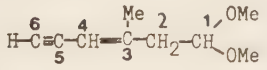
220mg de la sulfone obtenue(0,74mmole)dans 5cm^3 de DMA sont traités sous argon par 90mg de soude en poudre(3équivalents).Après 36h d'agitation à 0°,le mélange réactionnel est versé dans l'eau et extrait au pentane;la phase organique est lavée à l'eau et séchée sur carbonate.On recueille ainsi 78mg d'un liquide d'odeur agréable,pur en CCM,constitué des deux isomères E et Z de 31a(rendement 70%)

CPV(NPGS 3%,100°,1bar) : deux pics 71:29

IR : 3290(F);2940(F);2835(F,bande fine);2100(f);1625(m);1440(F);1370(F); 1120(TF);1070(TF);965(m);920(f);830(F).

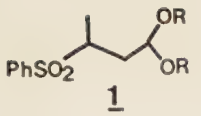
UV(hexane) : λ_{max}=225nm ε=15100 litt(48): λ=226-7nm

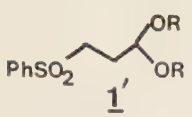
RMN : mélange E + Z(20:80)

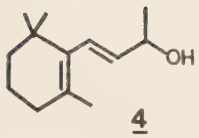


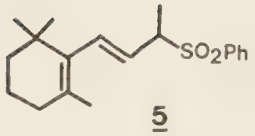
	H_4	H_1	Méthoxy	H_6	H_2	Methyl en 3
isomère E	5,35ppm massif	4,49ppm triplet J=6Hz	3,31ppm singulet	3,04ppm doublet J=2Hz	2,4ppm doublet J=6Hz	1,96ppm singulet à structure fine
isomère Z	"	4,55ppm triplet J=6Hz	3,36ppm singulet	"	2,64ppm doublet J=6Hz	1,87ppm singulet à structure fine

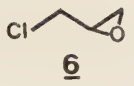
Masse : m/e=154(P);123(P-MeO=4%);108(P-Me-MeO=2%);91(P-MeO-MeOH=10%);75(CH^{OMe}_{OMe}=100%) 47(21%).

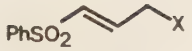

1

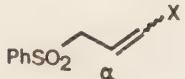

1'

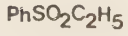

4

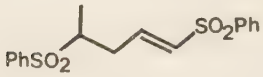

5

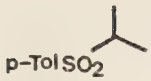

6

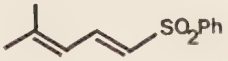

7X

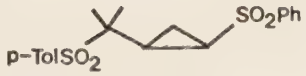

7X$^{\alpha}$

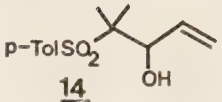

8

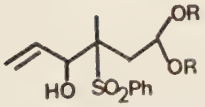

9

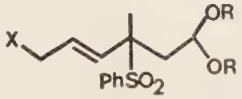

10

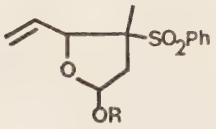

11

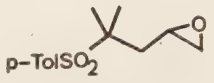

12

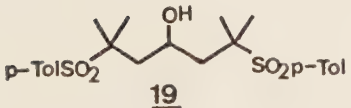

14

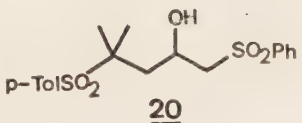

15

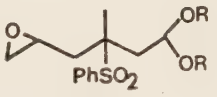

16

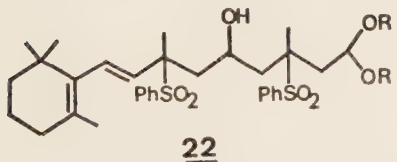

17

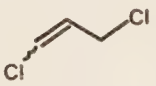

18

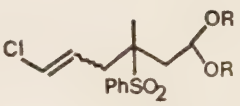

19

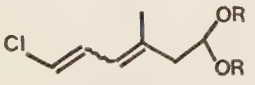

20

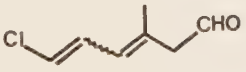

21

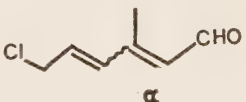

22

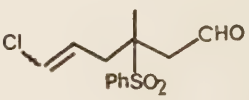

23

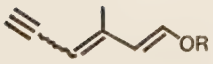

24


25

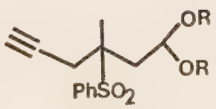

26

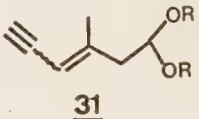

26$^{\alpha}$

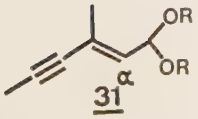

27

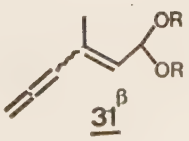

28

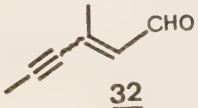
29


30


31


31$^{\alpha}$


31$^{\beta}$


32

Indices relatifs à R : a R=Me
b R=Et
c RR=CH_2-CH_2
d R=CH_2CH_2OH
e R=CH_2CH_2Cl

Indices relatifs à X : OH, Cl, Br, I, Ms (OSO_2Me) et $\Sigma(SO_2Ph)$.

BIBLIOGRAPHIE

1) R. KUHN et C. J. O. R. MORRIS Ber. (1937) , 70 , 853

2) J. F. ARENS et D. A. VAN DORP Rec. Trav. chim. Pays-Bas (1948) , 67 , 973

3) I. M. HEILBRON , A. W. JOHNSON , E. R. H. JONES , A. SPINKS J. chem. Soc. (1942) , 727

4) J. D. CAWLEY J. amer. chem. Soc. (1955) , 77 , 4125 et références citées

5) O. ISLER Carotenoids Chem. Research department , F. Hoffman la Roche § co. Ltd Basel Switzerland Birkhäuserverlag Basel und Stuttgart 1971

a- H. MAYER et O. ISLER chapitre VI , p. 325

b- G. A. J. PITT chapitre X , p. 717

6) G. L. OLSON , H. C. CHEUNG , K. D. MORGAN , R. BORER , G. SAUCY Helv. chim. Acta (1976) , 59 , 567

7) L. ZECHMEISTER Cis-trans isomeric carotenoids,vitamins A and arylpolyenes Wien-springer Verlag 1962 , chapitre XII , p. 141

8) A. ISHIDA et T. MUKAIYAMA Chem. Lett. (1975) ,1167 et 1201

9) a- M. JULIA et D. ARNOULD Bull. Soc. chim. (1973) , 746

b- P. CHABARDES et M. JULIA Brevet Français 2-171-497 du 27-8-73

10) P. S. MANCHAND , M. ROSENBERGER , G. SAUCY , P. A. WERHRLI , H. WONG , L. CHAMBERS , H. P. FERRO et W. JACKSON Helv. chim. Acta (1976) , 59 , 387

11) A. FISCHLI , H. MAYER , W. SIMON et H. J. STOLLER Helv. chim. Acta (1976) , 59 , 397

12) a- C. C. J. CULVENOR , W. DAVIES et N. S. HEATH J. chem. Soc. (1949) , 281

b- C. C. J. CULVENOR , W. DAVIES et W. E. SAVIGE J. chem. Soc. (1949) , 2198

13) J. R. ALEXANDER et H. Mc COMBIE J. chem. Soc. (1931) , 1913

14) a- F. G. BORDWELL , P. E. SOKOL et J. D. SPAINHOUR J. amer. chem. Soc. (1960) , 82 , 2881

b- F. G. BORDWELL et T. G. MECCA J. amer. chem. Soc. (1972) , 94 , 5829

c- F. G. BORDWELL et G. A. PAGANI J. amer. chem. Soc. (1975) , 97 , 118

d- F. G. BORDWELL et T. G. MECCA J. amer. chem. Soc. (1975) , 97 , 123

e- F. G. BORDWELL et T. G. MECCA J. amer. chem. Soc. (1975) , 97 , 127

f- F. G. BORDWELL , P. F. WILEY et T. G. MECCA J. amer. chem. Soc. (1975) , 97 , 132

15) C. BLASIOLI communication privée

16) M. SCHLOSSER Ang. Chem. Int. Ed. (1974) , 13 , 701

17) G. H. POSNER Org. React. , John Wiley & sons , Inc. New York , 19 , chapitre I

18) Thèse J. M. PARIS Paris 1974

19) G. H. POSNER , C. E. WHITTEN et J. J. STERLING J. amer. chem. Soc. (1973) , 95 , 7788

20) H. M. R. HOFFMAN J. chem. Soc. (1965) , 6753

21) R. ALEXANDER , E. C. F. KO , A. J. PARKER et T. J. B. ROXTON J. amer. chem. Soc. (1968) , 90 , 5049

22) H. J. BOONSTRA , L. BRANDSMA , A. M. WIEGMAN et J. F. ARENS Rec. Trav. chim. Pays-Bas , (1959) , 78 , 252

23) T. COHEN , G. HERMAN , J. R. FALCK et A. J. MURA J. org. Chem. (1975) , 40 , 812

24) R. CONNOR , C. L. FLEMING et T. CLAYTON J. amer. chem. Soc. (1936) , 58 , 1386

25) H. A. BRUSON et T. W. RIENER J. amer. chem. Soc. (1948) , 70 , 214

26) H. A. BRUSON U. S. 2.435 552 , 3 Fev. 1948 ; Chem. Abstr. (1948) , 42 , 3778

27) a- M. P. BALFE , J. KENYON et C. E. SEARLE J. chem. Soc. (1950) , 3309

b- A. G. DAVIES et A. M. WHITE J. chem. Soc. (1952) , 3300

28) a- F. F. CASERIO , G. E. DENNIS , R. H. DEWOLFE et W. G. YOUNG J. amer. chem. Soc. (1955) , 77 , 4182

b- W. G. YOUNG , F. F. CASERIO et D. D. BRANDON J. amer. chem. Soc. (1960) , 82 , 6163

29) E. W. COLLINGTON et A. I. MEYERS J. org. Chem. (1971) , 36 , 3044

30) S. CZERNECKI , C. GEORGOULIS , J. LABERTRANDE et Ch.PREVOST Bull. Soc. chim. (1969) , 3568

31) C. GEORGOULIS et G. VILLE Bull. Soc. chim. (1975) , 607

32) K. KONDO , E. SAITO et D. TUNEMOTO Tet. Lett. (1975) , 2275

33) M. JULIA et D. UGUEN Bull. Soc. chim. (1976) , 513 et références citées

34) H. GILMAN et L. FULLHART J. amer. chem. Soc. (1949) , 71 , 1478

35) a- A. E. GILLAM et E. S. STERN Electronic absorption spectroscopy , London , Edward Arnold Publishers Ltd , 1958

b- E. A. BRAUDE et E. R. H. JONES J. amer. Soc. (1945) , 498

c- E. R. BLOUT et M. FIELDS J. amer. chem. Soc. (1948) , 70 , 189

36) G. N. LEWIS et M. CALVIN Chem. Rev. (1939) , 25 , 273

37) L. N. FERGUSON et G. E. K. BRANCH J. amer. chem. Soc. (1944) , 66 , 1467

38) C. D. ROBESON , W. P. BLUM , J. M. DIETERLE , J. D. CAWLEY et J. G. BAXTER J. amer. chem. Soc. (1955) , 77 , 4120

39) H. NOZAKI , T. MORI et R. NOYORI Tetrahedron (1966) , 22 , 1207

40) J. K. CRANDHALL et L. H. C. LIN J. org. Chem. (1968) , 33 , 2375

41) M. JULIA et C. BLASIOLI Bull. Soc. chim. , à paraitre (et référence 26 de cet article)

42) P. KURTZ Ann. Chem. (1960) , 631 , 21

43) K. AGAKI , S. OAE et M. MURAKAMI J. amer. chem. Soc. (1956) , 78 , 4034

44) J. R. DYER Spectroscopie d'absorption appliquée aux composés organiques , Dunod , 1970

45) a- A. FISCHLI et H. MAYER Helv. chim. Acta (1975) , 58 , 1492

b- A. FISCHLI et H. MAYER Helv. chim. Acta (1975) , 58 , 1584

46) P. R. RONY , W. E. Mc CORMACK et S. W. WUNDERLY J. amer. chem. Soc. (1969) , 91 , 4244

47) C. G. SWAIN et J. F. BROWN J. amer. chem. Soc. (1952) , 74 , 2538

48) H. A. JACOBS, M. H. BERG , L. BRANDSMA et J. F. ARENS Rec. Trav. chim. Pays-Bas (1965) , 84 ,1113

49) G. KOBRICH Angew. Chem. Int. Ed. (1965) , 4 , 49

50) E. J. COREY et R. A. RUDEN Tet. Lett. (1973) , 1495

51) H. M. DOUKAS , W. C. WOLFE et T. D. FONTAINE J. org. Chem. (1954) , 343

52) M. H. DURAND Bull. Soc. chim. (1961) , 2396

53) A. GORGUES et A. LE COQ Bull. Soc. chim. (1976) , 125

54) J. WIEMANN et M. CHAPERON C. R. Acad. Sci. (1951) , 232 , 2332

55) a- B. WOJTKOWIAK et R. ROMANET Bull. Soc. chim. (1962) , 805

b- J. BAINVEL , B. WOJTKOWIAK et R. ROMANET Bull. Soc. chim. (1963) , 978

56) R. MANTIÓNE , M. L. MARTIN , G. J. MARTIN et H. NORMANT Bull. Soc. chim. (1967) , 2912

57) L. BRANDSMA, P. P. MONTIJN et J. F. ARENS Rec. Trav. chim. Pays-Bas (1963) , 82 , 1115

58) P. P. MONTIJN , H. M. SCHMIDT , J. H. VAN BOOM , H. J. T. BOS , L. BRANDSMA et J. F. ARENS Rec. Trav. chim. Pays-Bas (1965) , 84 , 271

59) J. KANDEL Ann. Chim. (1939) , 11 , 73

60) A. L. WILDS Org. React. , J. Wiley & sons , Inc. New-York (1944) , vol. II , chap. 5 , p. 198

61) D. K. CROSSLAND et K. R. SERVIS J. org. Chem. (1970) , 35 , 3195

62) a- Inorg. Synth. MC. Graw-Hill Book Company Inc. New-York (1963) , Vol. VII , chap. IB , p. 10

b- C. H. HEATHCOCK et C. G. CHAVDARIAN J. amer. chem. Soc. (1975) , 97, , 3822

63) M. L. MARTIN et G. J. MARTIN Manuel de résonance magnétique nucléaire , Azoulay Ed. (1971)

64) E. I. SNYDER J. org. Chem. (1972) , 37 , 1466

65) A. K. BOSE et B. LAL Tet. Lett. (1973) , 3937

66) G. STORK , P. A. GRIECO et M. GREGSON Tet. Lett. (1969) , 1393

67) N. D. CHERONIS , J. B. ENTRIKIN et E. M. HODNETT Semimicroqualitative organic analysis , Interscience publishers Inc. , John Wiley & sons , 3ème Edition (1965)

68) H. MEERWEIN dans Houben-Weyl , Methoden der organischen Chemie (1965) , 6/3 , p. 270

69) A. GORGUES C. R. Acad. Sci. (1967) , 265 (C) , 1130

70) T. H. VAUGHN , R. R. VOGT et J. A. NIEUWLAND J. amer. chem. Soc. (1934) , 59 , 2120

CONCLUSION

Nous avons constaté,au cours de ce travail,que les β-phénylsulfonyles acétals se comportent,en général,comme les sulfones hydrocarbonées dans les réactions de condensation avec les composés simples. La libération de la fonction aldéhyde permet une élimination extrêmement facile du reste sulfinate ce qui constitue un accès aisé aux composés carbonylés insaturés.

Toutefois,la contribution stérique des deux atomes d'oxygène de l'acétal devient rapidement importante lorsqu'interviennent dans les réactions d'autres groupements fonctionnels.Les précautions nécessaires à la protection des acétals nécessitent en outre un choix judicieux des méthodes de synthèse.

La fonction acide,suffisamment éloignée de la sulfone,est également parfaitement compatible avec les réactions d'anions de sulfones;les dianions d'acides ω-phénylsulfonylés permettent donc l'introduction régiosélective d'une chaîne,même fonctionnelle,en α du groupement sulfonyle.